

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Elie FRIEDMANN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 23 novembre 1905, à Paris.

Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité

Travail du Laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses

Hôpital Claude-Bernard. — Professeur : M. A. LEMIERRE

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, Rue Racine, 15

1936

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Elie FRIEDMANN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 23 novembre 1905, à Paris.

Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité

Travail du Laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses
Hôpital Claude-Bernard. — Professeur : M. A. LEMIERRE

Président : M. LEMIERRE, Professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, Rue Racine, 15

1936

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM. ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	{ LOEPER. CARNOT. CLERC. Marcel LABBÉ. LEREBOULLET. NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	{ CUNEO. GOSSET. GRÉGOIRE. LENORMANT. TERRIEN. MARION. BRINDEAU. COUVELAIRE. JEANNIN. MOCQUOT. OMBRÉDANNE. RATHERY. LEMAITRE. Pierre DUVAL. SERGENT. BEZANÇON. MATHIEU.
Clinique chirurgicale	{ HOVELACQUE. MULON. OLIVIER. VERNE.
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements	
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique	
Clinique de la Tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BERNARD (Étienne) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BEZANÇON	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GAYET Physiologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
BULLIARD Histologie.	HAGUENAU .. Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
CHEVALLIER . Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
DOGNON Physique.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
FEY Urologie.	JOANNON ... Hygiène.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING ... Anatomie pathologique.

MM.
 PETIT-DUTAILLIS .. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ABRAMI.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 HARVIER.
 LIAN.
 PASTEUR VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale

MM.
 ECALLE.
 GUENIOT.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

AUX MIENS ET A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE

LE PROFESSEUR P. TEISSIER

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

Membre de l'Académie de Médecine

En hommage de ma profonde reconnaissance et de mon respectueux attachement.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. REILLY

Chef du Laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses

En témoignage de ma vive gratitude et de mon affection.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. SERGENT

Professeur de Clinique médicale propédeutique

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Broussais

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR R. MONIER-VINARD

Médecin de l'Hôpital Ambroise-Paré

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CATHALA

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR G. PAISSEAU

Médecin de l'Hôpital Trousseau

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. TINEL

Médecin de l'Hôpital La Rochefoucauld

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SÉZARY

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

- 1925-1926 M. LE PROFESSEUR HARTMANN.
1926 M. LE PROFESSEUR SERGENT
M. LE DOCTEUR BENSAUDE

Externat :

- 1927 M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADENAT
1928 M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN
1929 M. LE DOCTEUR MONIER-VINARD

Internat :

- 1932 M. le PROFESSEUR P. TEISSIER.
(*in memoriam*).
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CATHALA
1932-1933 M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE
1933 M. LE DOCTEUR R. MONIER-VINARD
1933-1934 M. LE DOCTEUR G. PAISSEAU
1934 M. LE PROFESSEUR E. SERGENT
1934-1935 M. LE DOCTEUR J. TINEL
1935-1936 M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SÉZARY

A MES MAÎTRES

M. LE PROFESSEUR A. HOVELACQUE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. GASTINEL

MM. LES DOCTEURS A. LAPORTE, A. CAIN, J. DECOURT, R. KOURILSKY, R. BENDA, F. LAYANI, M. LELONG, MÉDECINS DES HÔPITAUX.

M. le DOCTEUR A. MARTIN, CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

MM. LES DOCTEURS H. CHABANIER, P. SCHMITE,
P. JOURDAN, P. GARNIER

M. LE DOCTEUR A. DEMONCHY

INTRODUCTION

Dans un récent travail consacré à la pathogénie de la fièvre typhoïde, notre Maître J. REILLY et ses collaborateurs ont montré que l'atteinte toxique ou mécanique du sympathique abdominal engendrait notamment des lésions de nécrose hémorragique du tractus digestif.

Frappé de la similitude de telles lésions avec celles qui caractérisent les réactions allergiques violentes, nous avons été amené à soupçonner une intervention du système neuro-végétatif dans le déterminisme de ces manifestations d'hypersensibilité.

D'autre part, en collaboration avec nos amis E. RIVALIER,, A. COMPAGNON, H. C. PHAM et H. DU BUIT, nous cherchions parallèlement à reproduire expérimentalement les formes larvées de la dothiéntérie, dont on sait toute l'importance en clinique et en épidémiologie : là encore, nous avons constaté le rôle primordial du système autonome, dont l'excitation légère prévient le développement et la généralisation de l'infection.

Dès lors, un même problème se posait à nous, sous deux aspects : tantôt, l'intervention du système neuro-végétatif détermine des manifestations dont la violence explique la gravité (réactions d'hypersen-

sibilité); tantôt, au contraire, le système sympathique est susceptible d'exercer une action heureuse : soumis cette fois à une irritation légère, il joue un rôle favorable dans l'évolution de la dothiéntérie expérimentale, par exemple. Ce sont ces deux aspects différents que nous avons étudiés dans ce travail.

Nos expériences ont été entreprises dans le Laboratoire de la Clinique des maladies infectieuses de M. le Professeur A. LÉMIERRE, dont nous avons l'honneur d'être l'interne. Elles ont été inspirées par notre maître le Dr J. REILLY à qui nous exprimons toute notre reconnaissance.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude à notre maître M. le Dr J. TINEL qui a bien voulu s'intéresser à notre expérimentation et dont les encouragements nous ont été précieux, et à notre ami le Dr R. KOURILSKY qui a aimablement mis à notre disposition les ressources du Laboratoire de recherches de notre maître M. le Professeur SERGENT.

*
**

Nous suivrons dans notre exposé le plan suivant :

1° Une première partie sera consacrée à l'étude des tests fonctionnels et anatomiques mettant en évidence le rôle du système neuro-végétatif dans les états d'anaphylaxie et d'allergie.

Nous verrons qu'au cours des différentes réactions d'hypersensibilité observées tant en expérimentation qu'en clinique humaine, l'aspect nécrotique qu'affectent à leur extrême degré toutes ces réac-

tions semble bien dû à une atteinte des éléments sympathiques.

2° Dans une deuxième partie, nous exposerons nos expériences personnelles établissant l'intervention du système neuro-végétatif au cours des états d'anaphylaxie et d'allergie; nous envisagerons successivement :

— la reproduction expérimentale des manifestations anaphylactiques par injection périsplanchnique de sérum hétérogène;

— la reproduction expérimentale des manifestations allergiques et hétéro-allergiques;

— le rôle du système neuro-végétatif dans les phénomènes d'hétéro-allergie hémorragique et dans la reproduction expérimentale des infarctus viscéraux.

3° Nous aborderons ensuite, dans une troisième partie, l'étude des réactions hyperergiques et nous montrerons, à titre d'exemple, le rôle du système neuro-végétatif dans la reproduction expérimentale des formes larvées de l'infection éberthienne.

4° Enfin, dans une dernière partie, nous étudierons :

— les modalités des réactions allergiques et leur signification au cours des processus infectieux;

— les rapports de l'anergie et du système neuro-végétatif et nous terminerons cet exposé en proposant, à la lumière des faits récents, une explication du mode d'action de la vaccinothérapie spécifique.

PREMIÈRE PARTIE

EXPOSÉ DES TRAVAUX ANTÉRIEURS METTANT EN ÉVIDENCE LE RÔLE DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF DANS LES ÉTATS D'ANAPHYLAXIE ET D'ALLERGIE

I. — Intervention du système neuro-végétatif dans les manifestations générales de l'anaphylaxie :

Lorsque Ch. RICHET, en 1902, décrivit l'anaphylaxie, il montra l'importance des troubles vaso-moteurs au cours des manifestations dramatiques du choc. L'expérience pratiquée sur le chien *Neptune* est, à cet égard, des plus caractéristiques : quelques secondes après la réinjection de 0 cc. 1 d'actino-congestine, l'animal « est extrêmement malade; la respiration « devient angoissée, haletante. Il peut à peine se « traîner, se couche sur le flanc, est pris de diarrhée « et de vomissements sanguinolents. La sensibilité « est abolie et il meurt en vingt-cinq minutes » ¹.

Chez tous les chiens morts d'anaphylaxie aiguë, les constatations nécropsiques sont identiques : on

(1) CH. RICHET. L'anaphylaxie, 1911, p. 3.

constate des lésions hémorragiques intenses de tout le système gastro-intestinal dont la muqueuse est entièrement infiltrée de sang; le poumon est congestionné, ainsi que l'endocarde et la plèvre, dans certains cas.

Plus tard, MONWERING montrait également que l'un des traits caractéristiques de l'anaphylaxie expérimentale chez le chien est la production d'hémorragies sur la muqueuse de l'intestin, surtout sur le duodénum, mais également sur la moitié supérieure du grêle; dans les chocs graves, toute la lumière de l'intestin peut être comblée de sang extravasé¹.

AUER, auparavant, avait pu déterminer des hémorragies digestives par un choc anaphylactique.

L'anaphylaxie expérimentale du cobaye devait donner lieu à des constatations analogues.

Après OTTO, ROSENAU et ANDERSON qui, en 1906, étudièrent simultanément l'hypersensibilité du cobaye vis-à-vis du sérum de cheval, GAY et SOUTHARD montrèrent que le cobaye succombe à la suite des réinoculations sériques, et qu'il présente alors des *congestions hémorragiques généralisées de l'estomac, de l'intestin et des poumons*.

Ainsi, l'importance des troubles vaso-moteurs n'échappait pas aux expérimentateurs; BIEDL et KRAUS leur attribuèrent même, en 1909, une origine périphérique qui expliquait la chute de pression. Ce dernier phénomène résultait, selon Ch. RICHET, d'une

(1) MONWERING, BEATTIE et MC BRIDE. La lésion intestinale dans l'anaphylaxie. *Journ. Amer. Méd. Assoc.* 19 mai 1923.

vaso-dilatation périphérique de l'intestin, et les principales manifestations du choc anaphylactique relevaient, pensait-il, d'une intoxication du système nerveux central par un poison : l'apotoxine.

Mais ce « poison hypothétique » n'était pas découvert et BESREDKA qui, cependant, dès le début de ses recherches sur l'anaphylaxie, rattachait la « sensibilisation » du cobaye à « quelque lésion latente du système nerveux », proposait, en 1907, une autre explication : le choc anaphylactique était dû à une brusque rupture des équilibres colloïdaux des humeurs.

D'autre part, WIDAL, se refusant à voir dans l'anaphylaxie un processus d'intoxication, écrivait qu'« il est impossible pour expliquer les accidents de choc d'invoquer autre chose qu'un processus physique »¹.

Négligeant, en effet, l'étude pathogénique de l'anaphylaxie, de nombreux auteurs s'attachèrent à préciser l'essence même du phénomène et à définir la nature des variations de l'équilibre colloïdal sanguin responsables de la crise et de ses manifestations vasculaires.

Cette conception de la nature physique du processus anaphylactique eut donc pour effet de rejeter momentanément au second plan le rôle des centres nerveux dans la production du choc.

Pour KOPACZEWSKI, la floculation humorale était due aux brusques modifications de la tension super-

(1) WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. XV^e Congrès de Médecine.

ficielle du sérum. Puis on invoqua une excitation des endothéliums des capillaires cérébraux par des flocculats (LUMIÈRE et COUTURIER), une perturbation d'ordre électrique entre les colloïdes plasmatiques et les colloïdes des cellules endothéliales, une altération des globules rouges entraînant une thrombose des capillaires pulmonaires et consécutive à un spasme artériel (COCA), une oblitération des mêmes vaisseaux par des précipités de plaquettes (PESCI), ou enfin un choc cellulaire général.

Mais ces différentes pathogénies qui se proposaient de fixer la nature du conflit, son lieu d'origine et ses répercussions sur les parois des vaisseaux laissaient entière la participation du système neuro-végétatif. Que par un des mécanismes précédents l'excitation des nerfs vaso-moteurs au niveau des endothéliums fut en définitive responsable de la vaso-constriction pulmonaire, suivie tout aussitôt d'une vaso-dilatation abdominale réflexe, le fait admis par différents physiologistes sembla démontré par l'expérience de A. LUMIÈRE et Mme ENSELME qui obtinrent la suppression du choc anaphylactique en anesthésiant les terminaisons nerveuses endo-vasculaires.

Ainsi, au cours des manifestations graves de l'anaphylaxie généralisée provoquée, les hémorragies gastro-intestinales profuses ou les congestions hémorragiques de l'intestin, de l'estomac, des poumons sont caractéristiques. Que le système nerveux ne soit pas étranger à la production de telles lésions, on pouvait l'admettre avec vraisemblance. Aujourd'hui, nous savons que *ces lésions hémorragiques sont l'expres-*

sion d'une atteinte brutale du système neuro-végétatif abdominal, atteinte qui peut être réalisée par le dépôt autour des splanchniques des poisons les plus divers ou par une simple action physique (électrisation prolongée, striction des nerfs). On trouvera plus loin la transcription de plusieurs protocoles d'expériences, des plus démonstratifs. Mais qu'il s'agisse de toxine diphtérique, d'alcaloïdes (nicotine), ou de poisons minéraux (acétate de plomb), les constatations sont identiques : l'inoculation de ces produits au contact du splanchnique réalise une nécrose hémorragique des parois de l'estomac et de l'intestin, fort comparable à celle qu'on rencontre au cours des accidents mortels de l'anaphylaxie expérimentale généralisée. Pour expliquer la production de ces derniers, n'est-on pas, dès lors, en droit d'admettre l'intervention du système neuro-végétatif ?

Pour ne point s'accompagner de désordres aussi brutaux que chez le chien ou le cobaye, les manifestations du choc anaphylactiques chez l'homme ont maintes fois donné l'occasion d'étudier le rôle que joue, dans leur pathogénie, le système neuro-végétatif.

Dans une étude des « intolérances digestives » — troubles digestifs à type d'anaphylaxie — R. A. GUTMANN¹ rappelle que de tels accidents ont pu s'accompagner d'hémorragies. C'est ainsi que SANTE² a ob-

(1) R. A. GUTMANN. Les intolérances digestives. *Presse Médic.*, 5 novembre 1932.

(2) SANTE. Hémorragies massives du tube digestif. *Am. Journ. of Roentg. and Rad.*, Février 1929.

servé un malade qui, un jour, brusquement, est pris d'une douleur abdominale intense, d'une urticaire généralisée, et, une demi-heure après, fait une hématomèse abondante. Tous les examens restèrent négatifs et aucun trouble ne se reproduisit ultérieurement. Et, rappelant les lésions hémorragiques de l'anaphylaxie expérimentale, R. A. GUTMANN invoque volontiers un processus anaphylactique dans la pathogénie de certaines hémorragies digestives de nature mystérieuse; il pense que le mécanisme des accidents produits par les phénomènes de sensibilisation, de l'anaphylaxie « peut être rapporté, en dernière analyse, à une perturbation violente et transitoire du système nerveux végétatif et en particulier de ses terminaisons au sein des organes ».

Auparavant, BOUCHÉ et HUSTIN¹, dans une étude minutieuse du choc sérique léger chez l'homme avaient fort bien montré que l'injection préparante d'une petite quantité de sérum de cheval (1/2 à 2 cc.) pratiquée sous la peau, est suivie d'une réaction locale tardive, assimilable à un choc « vasotrophique » : celui-ci est caractérisé par « les manifestations successives d'une excitation portant sur les deux portions fonctionnelles du système nerveux organique, la stimulation sympathique précédant et apparemment exaltant les effets de la stimulation autonome qui lui fait suite ». Les auteurs belges rappellent notamment l'expérience de LAUNOY sur le cœur isolé du cobaye : cet organe, pré-

(1) G. BOUCHÉ et A. HUSTIN, Le choc sérique léger chez l'homme *Presse Médicale*, 8 octobre 1921.

levé sur un animal préalablement sensibilisé, est ensuite irrigué au moyen de l'antigène; on constate alors, au début de l'irrigation, une phase d'accélération des battements que l'on peut interpréter comme une irritation du système nerveux sympathique.

Bien plus, au cours de leur étude, BOUCHÉ et HUSTIN ont fait des constatations fort importantes et sur lesquelles nous aurons l'occasion d'insister plus loin :

— d'une part, ils attribuent l'apparition des *gonflements ganglionnaires* qu'on observe au cours de l'anaphylaxie sérique — aussi bien à la suite de l'injection préparante que de l'injection déchainante — à une excitation parasympathique qui agit sur le trophisme cellulaire de multiples organes, notamment des organes hématopoïétiques;

— d'autre part, ces auteurs ont vu la première injection sous-cutanée de doses minimales de venin de crotale déterminer le même « choc vaso-trophique » qu'ils ont étudié dans l'anaphylaxie sérique et que, par suite, ils ont tendance à considérer comme un type réactionnel du système nerveux végétatif mis en jeu dans des conditions physiologiques et pathologiques diverses.

Par ailleurs, notre maître J. TINEL considère, avec D. SANTENOISE¹ que presque toutes les manifestations par lesquelles s'exprime le choc anaphylactique — notamment la vaso-constriction périphérique, la chute de pression (liée à un réflexe dépresseur) —

(1) J. TINEL et D. SANTENOISE, Vago-sympathique et choc anaphylactique. *Journ. Méd. Franç.* Mars 1922.

sont d'ordre sympathique; le déséquilibre sanguin, déjà signalé par BIEDL et KRAUS en 1909 relève de la même pathogénie. Pour TINEL et SANTENOISE, on peut rattacher à une action vaso-constrictive la leucopénie du choc anaphylactique et l'inversion de la formule leucocytaire :² « c'est en somme un véritable réflexe, réflexe leucopénique, traduisant et mesurant la vaso-constriction provoquée par le choc anaphylactique ». Et ces auteurs concluaient en ces termes : « S'exprimant essentiellement par des réactions d'ordre sympathique, conditionné dans son expression par l'état du tonus organo-végétatif susceptible inversement de modifier ou de transformer l'équilibre des systèmes sympathiques, le bouleversement anaphylactique ou hémoclasique apparaît comme un excitant spécifique du système organo-végétatif ».

Cette opinion fut confirmée par les travaux de J. GAUTRELET, GARRELON et SANTENOISE, ARLOING et LANGERON. Pour ces derniers, il semble qu'au cours du choc anaphylactique expérimental — surtout chez le cobaye — « des vagues successives de vagotonie et de sympathicotonie alternent les unes

(2) Un peu plus tard, R. LERICHE et R. FONTAINE (*Presse Méd.* 4 sept. 1926, p. 1121) confirment les constatations de TINEL et SANTENOISE et établissent que les interventions sur le sympathique cervical et sur le sympathique périaortique provoquent une hyperleucocytose; ils ajoutent : « nous pensons qu'une analyse plus pénétrante des effets tissulaires des opérations sympathiques rendra bientôt plus claires leurs actions en apparence mystérieuses et inexplicables, en éclairant en outre le mécanisme des chocs ». L'étroite dépendance du système neuro-végétatif et du tissu mésenchymateux — que nous soulignerons à maintes reprises — donne à ces constatations un grand intérêt.

« avec les autres »¹. GARRELON, SANTENOISE et TINEL², au cours de recherches expérimentales sur le rôle du système organo-végétatif dans les intoxications et dans le choc anaphylactique constatèrent que la vagotonie rend les animaux plus sensibles aux poisons et au choc peptonique alors que l'hypovagotonie les rend moins sensibles à leur action : par exemple, les injections de substances diverses (novarsénobenzol, chlorure de sodium, carbonate de soude) diminuent ou inversent le réflexe oculo-cardiaque; au cours de cette phase d'hypovagotonie, l'injection d'une substance habituellement déchaînante ne provoque pas de phénomène de choc, de même qu'au cours de la phase d'hypovagotonie consécutive à l'injection de peptone, une seconde injection reste inefficace.

Au cours du choc sérique, l'érythème local comme l'urticaire tardive n'apparaissent qu'à la suite d'une ascension vagotonique, et se déroulent en phase d'hypovagotonie. Ayant remarqué, par ailleurs, qu'à la période d'état des maladies infectieuses existe un état sympathicotonique, TINEL et SANTENOISE sont enclins à attribuer à celui-ci la disparition momentanée de certaines manifestations d'allure anaphylactique (migraine, asthme). Sans doute, le même mécanisme est-il à l'origine de l'action suspensive des affections fébriles et des abcès de fixation sur les crises d'épi-

(1) ARLOING et LANGERON. Phases vagotoniques et sympathicotoniques du choc anaphylactique expérimental chez le cobaye et chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.* 19 mars 1923.

(2) L. GARRELON, D. SANTENOISE et J. TINEL. Vago-sympathique anaphylaxie et intoxication. *Presse Médic.*, 7 avril 1923.

lepsie (au cours desquelles BOUCHÉ et HUSTIN ont montré des perturbations vago-sympathiques).

Nous ne développerons pas davantage le rappel de ces notions déjà anciennes, et dont l'importance ne saurait échapper. Elles ne font que nous ancrer dans l'idée que les cliniciens n'avaient point méconnu le rôle des modifications du tonus organo-végétatif dans les phénomènes d'ordre anaphylactique, et, d'une façon plus générale, dans la sensibilisation ou la défense de l'organisme.

II. — Phénomène d'Arthus.

L'étude des *manifestations locales de l'anaphylaxie* autorise, nous allons le voir, à incriminer, là encore, une perturbation du système neuro-végétatif.

On sait qu'en 1903, M. ARTHUS¹ a montré l'apparition, chez le lapin, lors des réinjections sériques, d'un placard cutané de nécrose hémorragique, suivie de gangrène. Pour le lapin normal, le sérum de cheval n'est pas toxique; au contraire, la répétition — à des intervalles de six jours — d'injections sous-cutanées de 5 cent. cubes de ce sérum provoque au point d'inoculation de l'œdème d'abord, puis de la nécrose à partir de la 6^e ou 7^e injection.

LEWIS² aurait aussi observé chez le cobaye des

(1) M. ARTHUS. Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.* LV, 1903, p. 817.

(2) LEWIS (cité par Ch. RICHET, *loc. cit.*).

phénomènes d'anaphylaxie locale, un œdème plus ou moins intense au siège de l'injection seconde. Cet œdème aboutit parfois à une nécrose gangréneuse qui amène à la longue la mort de l'animal.

Or, les altérations vasculaires qui, dans l'anaphylaxie généralisée semblent bien dépendre d'une irritation du système nerveux végétatif, ont été retrouvées par les différents auteurs qui se sont attachés à l'étude anatomo-pathologique du phénomène d'Arthus.

Déjà, avec BRETON, ARTHUS signalait une extravasation sanguine importante, dissociant jusqu'aux couches les plus profondes du derme¹. Plus tard, GERLACH et surtout OPIE ont mis en évidence l'importance des altérations vasculaires, et le récent travail de R. LAPORTE² en a donné une très complète description. Elles consistent, nous dit cet auteur, en une nécrose totale des capillaires dont certains sont thrombosés, leur paroi formant une sorte de fin réseau fibrinoïde où toute trace de noyaux endothéliaux a disparu. Dans les couches profondes de la peau, même thrombose des artères, les tuniques des vaisseaux étant remplacées par une substance finement réticulaire, infiltrée de leucocytes. Lorsque la réaction anaphylactique a été moins brutale, les vaisseaux présentent encore un œdème de leurs parois et une tuméfaction des cellules endothéliales qui

(1) M. ARTHUS et M. BRETON. Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, p. 1478.

(2) R. LAPORTE. Histo-cytologie des réactions locales d'hypersensibilité chez le cobaye. *Ann. Inst. Past.* LIII, p. 598.

sont volumineuses et affectent une forme très irrégulière.

OPIE a été frappé surtout par l'importance des lésions vasculaires, et, se refusant à admettre la nature anaphylactique du phénomène d'Arthus, il attribue l'atteinte des parois des vaisseaux à la production d'une substance toxique due à la rencontre de l'antigène avec l'anticorps apporté par le sang. Le phénomène d'Arthus ne serait qu'une simple réaction inflammatoire dont l'intensité dépendrait de la teneur du sérum en précipitine.

D'après OPIE, il se passe au niveau de la peau ce qui a lieu dans un tube à essais lorsqu'on ajoute à du sérum de cheval une quantité plus ou moins grande d'antisérum, et il n'est point besoin d'invoquer une sensibilisation spéciale chez l'animal préparé. « C'est la rencontre de l'antigène et du sérum
« précipitant qui donne naissance aussi bien chez
« l'animal préparé que chez le non préparé, aux réac-
« tions inflammatoires cutanées dont il vient d'être
« question ». BESREDKA ¹ qui rapporte en ces termes les conclusions d'OPIE, trouve là un argument à l'appui de sa doctrine, puisqu'il tend à admettre que le processus tout entier de l'anaphylaxie se passerait entre les cellules et la substance sensibilisante, sans participation d'anticorps.

L'hypothèse d'OPIE ne nous semble pas devoir être retenue. Nous ne pensons pas que les substances toxiques exercent une action directe sur la paroi

(1) BESREDKA. Article « Anaphylaxie », in *Traité de Physiologie* ROGER et BINET.

vasculaire, car des lésions endothéliales identiques à celles qu'ont observé GERLACH, OPIE, R. LAPORTE ont été reproduites au niveau du tube digestif par notre maître M. J. REILLY et ses collaborateurs² en déposant autour du splanchnique les poisons les plus variés. Nous n'avons rappelé que les caractères macroscopiques, déjà remarquables des lésions ainsi obtenues; ajoutons maintenant que, du point de vue histologique, les altérations vasculaires observées par ces derniers auteurs vont de la simple tuméfaction des endothéliums à la nécrose pariétale et à la thrombose.

Bien plus, il eut été impossible de reproduire de telles lésions en injectant dans les vaisseaux mésentériques, et aux mêmes doses, les divers poisons utilisés par voie périsplanchnique. Voici deux protocoles justificatifs, empruntés à leur travail :

Lapin 83, 2 kg. 600. — Reçoit le 21 février, 0 cc. 05 d'endotoxine paratyphique au voisinage du splanchnique gauche. L'animal est mort le lendemain. A l'autopsie, nécrose hémorragique de la muqueuse de l'estomac, nombreuses plaques de Peyer hémorragiques sur l'intestin.

Lapin 82. 2 kg. 450. — Reçoit le même jour 0 cc., 1 du même échantillon d'endotoxine dans une grosse branche de l'artère mésentérique supérieure. Le lendemain, l'animal paraissant un peu mou, on pratique une nouvelle laparotomie qui montre l'intégrité complète de l'intestin. Survie.

Constater avec OPIE que les lésions vasculaires priment le tableau anatomique de l'anaphylaxie

(2) J. REILLY, E. RIVALIER, A. COMPAGNON, R. LAPLANE et H. DU BURR. Sur la pathogénie de la dothiéntérie. *Ann. Méd.* 37, p. 182.

locale n'implique pas qu'elles résultent d'une atteinte directe des endothéliums par un complexe toxique; il convient désormais d'en rechercher la raison au delà, c'est-à-dire dans une perturbation brutale des centres nerveux végétatifs correspondants.

*
**

Le bref exposé que nous venons de faire des lésions anatomiques du phénomène d'Arthus serait incomplet si nous ne rappelions que leur étude avait permis à GERLACH de préciser les caractères de l'inflammation « anaphylactique » ou mieux « hyperergique » et de déterminer les relations qui existent entre « état anaphylactique » et « inflammation ». Nous aurons l'occasion de revenir longuement sur le rôle du système nerveux végétatif dans les phénomènes hyperergiques. Qu'il nous suffise, actuellement, de remarquer qu'en l'absence même d'anticorps, amenés par le sang, on peut — avec GERLACH — considérer l'inflammation hyperergique comme une réaction anaphylactique locale; quant à l'opinion de cet auteur pour qui cette réaction « représente un « phénomène cellulaire dans lequel les cellules adventitielles et les endothélia vasculaires, porteurs « probables de l'anticorps, semblent jouer un rôle « primordial », nous aurons l'occasion d'en discuter le bien-fondé.

Dans son étude récente sur l'« inflammation hyperergique et les réactions allergiques », Fr. Rou-

LET¹ établit également un certain parallélisme entre les processus anaphylactiques *généraux* (choc anaphylactique) et les phénomènes anaphylactiques *locaux* (inflammation hyperergique); au cours de ces derniers, le mésenchyme atteint réagit dans sa totalité alors que dans l'anaphylaxie générale, seul le système réticulo-endothélial « localise », séquestre l'antigène introduit directement dans la circulation.

De telles constatations, qui furent faites également au cours des processus allergiques, n'infirmen-elles pas les déductions de BESREDKA et d'OPIE et n'autorisent-elles pas, une fois de plus, à établir une parenté étroite entre les phénomènes anaphylactiques généraux et locaux et les manifestations allergiques ?

III. — Manifestations allergiques.

Cette opinion, à laquelle nous espérons donner quelque fondement grâce aux expériences rapportées ci-après, est loin d'être admise d'une façon courante, aujourd'hui.

On sait que la tendance actuelle — notamment sous l'influence de l'Ecole américaine — est de ranger dans le cadre de l'allergie, décrite par von PIRQUET, les phénomènes de sensibilisation qui, contrairement aux manifestations anaphylactiques, ne s'accompagnent pas d'anticorps décelables dans le sérum

(1) F. ROULET. *Ann. Anat. Pathol.*, VIII, n° 4, Avril 1931, p. 359.

sanguin et ne peuvent, dès lors, être transmis passivement.

L'idée que les réactions allergiques procèdent d'un conflit entre l'antigène injecté et l'anticorps fixé dans les cellules, le fait qu'on les met d'ordinaire en évidence par l'inoculation cutanée ou intra-dermique d'antigènes divers (tuberculine, mélitine, trichophytine, etc...) a même conduit différents auteurs à établir une démarcation tranchée entre ces deux états, et à distinguer d'une part l'intolérance générale de l'organisme qui caractériserait l'anaphylaxie, d'autre part les modifications réactionnelles des tissus, liées à la présence d'anticorps sessiles, qui composeraient le processus allergique.

Notre maître M. le Professeur agrégé A. SÉZARY — tout en ne faisant pas intervenir la notion des anticorps, dont la présence lui semble à juste titre très problématique ailleurs que dans l'anaphylaxie — adopte une classification fondée sur cette opposition : dans l'allergie¹, il groupe l'anaphylaxie puis les *allergies tissulaires*. Le terme d'anaphylaxie doit être réservé, selon A. SÉZARY² « aux réactions allergiques » générales qui se produisent dans le système vasculo-sanguin, ainsi que le montrent entre autres « faits la réaction ortiée aux tests et l'épreuve de » PRACSNITZ-KÜSTNER, et qui semblent bien liées à

(1) D'après la signification dégagée par BORDET en 1926, le terme d'*allergie* s'appliquerait aux diverses réactions d'hypersensibilité vis-à-vis d'un antigène qui a déjà impressionné l'organisme, réactions différentes de celles qui ont suivi le premier contact.

(2) A. SÉZARY. La pratique des tests cutanés. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.* Janvier 1935.

« la présence d'un anticorps spécial dans le sang,
« selon la conception première de RICHET.

« Les allergies tissulaires sont celles qui ne portent
« que sur un système sans qu'on puisse démontrer
« l'existence d'un anticorps dans le sang circulant
« (sauf en cas de coïncidence avec l'anaphylaxie).
« Elles sont multiples selon le tissu hypersensibilisé.
« L'allergie peut en effet porter soit sur le système
« conjonctivo-histiocytaire, qu'on peut explorer à la
« peau et qui réagit sous la forme d'une papule
« dermique nécrotique, soit sur les cellules paren-
« chymateuses. Dans les cas d'allergie cutanée, cette
« dernière localisation se caractérise par une réac-
« tion épidermique vésiculeuse et parakératosique ». Et notre maître conclut en opposant nettement l'allergie vasculo-sanguine aux autres allergies tissulaires.

Par ailleurs, ZINSSER admet que l'injection intraveineuse d'antigène n'entraîne pas chez les sujets allergiques un choc immédiat et mortel, mais des troubles pathologiques tardifs. Une telle assertion semble discutable dès qu'on se souvient du choc rapide, brutal, parfois même très inquiétant qui succède à l'inoculation dans les veines d'individus atteints de chancre mou, d'une solution de protéines microbiennes extraites par broyage des streptoba-

(1) Nous voulons parler d'une solution ne contenant que des globulines bactériennes (streptobacilline purifiée) et dont l'injection intraveineuse, chez l'homme normal, même à des doses s'élevant à 2 cc., ne suscite aucune réaction. On sait, en effet, que ce sont les nucléo-protéides contenues dans les corps bactériens qui sont responsables des phénomènes de choc.

cilles¹ : cette inoculation détermine, dans l'heure qui suit, un frisson accompagné de chute de la tension artérielle, de leucopénie, de retard de la coagulation sanguine, puis d'une ascension thermique atteignant ou dépassant 39°. « Le conflit entre l'antigène et l'organisme sensibilisé se manifeste sous l'aspect d'un syndrome de choc, que rien ne permet de distinguer d'un choc banal engendré par divers colloïdes, mais cette réaction est pourtant de nature spécifique puisque chez un sujet normal, des doses notablement plus fortes sont incapables de le faire apparaître »².

Il n'en va guère différemment lorsqu'on fait, au cours de la fièvre de Malte, une injection intraveineuse de globulines extraites du *B. melitensis*.

Ainsi, pour ne point s'accompagner de la présence d'anticorps dans le sang, décelables par les méthodes actuelles, l'état allergique ne réside pas en une simple modification réactionnelle du tissu mésenchymateux, mais est capable, le cas échéant, de se révéler par un choc humoral qui l'apparente aux manifestations les plus spécifiques de l'anaphylaxie, observation qui laisse prévoir l'intervention dans sa genèse des mêmes facteurs pathogéniques.

(2) P. TEISSIER, J. REILLY et E. RIVALIER. Le mode d'action de la vaccinothérapie. Essai d'interprétation. *Ann. de Médecine*, t. XXV. n° 2 et 3. Février et mars 1929.

CARACTÈRES HISTO-PATHOLOGIQUES DES RÉACTIONS
D'HYPERSENSIBILITÉ DANS LA TUBERCULOSE.

On sait que le *phénomène de Koch* constitue la première manifestation connue de l'allergie. C'est en 1891 que Robert Koch décrivit les constatations importantes qu'il venait de faire : « si on inocule à un
« cobaye sain une culture pure de bacilles, la plaie
« se ferme ordinairement et semble guérir dès les
« premiers jours. Ce n'est que vers le 10^e ou le 15^e
« jour qu'apparaît, au point d'inoculation, un nodule
« dur qui s'ouvre bientôt et produit un ulcère per-
« sistant jusqu'à la mort de l'animal. Or, les cobayes
« déjà infectés depuis quatre à six semaines et qu'on
« réinocule de nouveau, se comportent très différem-
« ment. Chez eux, il ne se forme pas de nodule au
« point de réinoculation; mais, dès le lendemain ou
« le surlendemain, ce point devient dur et prend une
« coloration rouge violacée, puis noirâtre sur une
« étendue large de 0 cc., 5 à 1 cent. Les jours suivants,
« la peau se nécrose. Elle ne tarde pas à s'éliminer
« et laisse à sa place un ulcère superficiel qui guérit
« rapidement, d'une façon définitive, sans que les
« ganglions voisins soient tuméfiés. Ainsi, les ba-
« cilles tuberculeux inoculés agissent tout autrement
« sous la peau d'un cobaye déjà tuberculeux que
« sous celle d'un animal sain. Cet effet curieux n'est
« pas spécial aux bacilles vivants : il se constate
« également avec les bacilles tués, soit par chauffage
« à l'ébullition, soit par les agents chimiques ».

Cette découverte, d'une importance capitale, mettait pour la première fois en évidence deux propriétés nouvelles acquises par les organismes tuberculeux : *l'hypersensibilité aux corps microbiens et la résistance à l'infection d'épreuve*. Nous aurons l'occasion de développer plus loin cette double notion fondamentale. Ce que nous désirons souligner dès maintenant, c'est l'existence, dans les lésions du phénomène de Koch, d'une atteinte vasculaire fort comparable à celle de l'anaphylaxie locale. Dans son remarquable travail sur « le phénomène de Koch et la réinfection tuberculeuse », J. ROLLAND¹ a rapporté de nombreux comptes-rendus de biopsie de lésions de réinoculation : dès la vingt-quatrième heure, les examens histologiques montrent dans le derme la présence de polynucléaires pycnotiques, de globules rouges extravasés et des *altérations des capillaires caractérisées par un boursofflement de leur endothélium*. Les jours suivants, « l'hypoderme est
« occupé par un énorme amas de polynucléaires qui
« le disloque en s'infiltrant plus ou moins dans les
« couches voisines du derme et de la musculature
« abdominale. En dehors de ces nappes de polynu-
« cléaires, le tissu conjonctif de l'hypoderme est en
« réaction manifeste; les noyaux sont très nombreux;
« les cellules tuméfiées en train, pour la plupart, de
« se mobiliser. Beaucoup se sont transformées en
« grands macrophages; par endroits, on voit de
« grands plasmodies, multinucléés. *Les capillaires ont*

(1) J. ROLLAND. Thèse Paris, 1914.

« un endothélium tuméfié, certains sont oblitérés
« par les cellules desquamées. »

Ici encore s'affirme macroscopiquement et histologiquement cette atteinte vasculaire qu'une altération des fibres sympathiques sous l'influence d'un poison ou d'un agent physique reproduit constamment chez le cobaye.

De telles lésions hémorragiques ne sont d'ailleurs pas l'apanage d'un seul mode de réinoculation. Quelle que soit la voie employée pour réinfecter l'animal tuberculeux, on les constate avec une remarquable constance.

Oskar BAIL avait montré que les cobayes tuberculeux auxquels on réinjecte, par *voie péritonéale*, 0 gr. 1 de bacilles de Koch, succombaient en 6 à 18 heures en hypothermie : il désignait ce phénomène sous le nom de « mort aiguë » ; par contre, la même dose de bacilles, inoculée de la même manière, produit chez le cobaye neuf une péritonite tuberculeuse qui ne se développe qu'après une période de latence. RIST, LÉON KINDBERG et ROLLAND¹ ont repris l'étude du phénomène de Bail, et si leur interprétation en est différente, ils n'en ont pas moins constaté que la réinfection par voie péritonéale des cobayes déjà tuberculeux *détermine aussitôt une péritonite hémorragique aiguë grave*, qui s'accompagne de phénomènes généraux toxiques.

Si la réinfection est faite *par voie pleurale* on ob-

(1) E. RIST, M. LÉON-KINDBERG et J. ROLLAND. Etudes sur la réinfection tuberculeuse. *Ann. de Méd.*, t. I, n° 3, mars 1914, p. 310 et n° 4, Avril 1914, p. 375.

serve la survenue d'un épanchement séro-hématique : PATERSON, en injectant ainsi des bacilles de Koch à des cobayes tuberculisés depuis un certain temps par l'inoculation sous-cutanée de bacilles peu virulents, a constaté l'apparition d'un épanchement hémorragique survenant peu de temps après l'inoculation d'une dose allant de 0 mmgr. 1 à 1 mmgr. Des résultats comparables obtenus chez le lapin (épanchement séro-sanguinolent, riche en leucocytes, à la suite d'une réinoculation par voie pleurale) ont amené PATERSON à admettre que les pleurées séro-fibrineuses observées chez l'homme, seraient causées par la surinfection d'une plèvre allergique.

Les travaux de F. BEZANÇON et H. DE SERBONNES¹ sur la *réinfection pulmonaire* ne sont pas moins significatifs : alors que des cobayes normaux auxquels on injecte une quantité massive de bacilles de Koch dans la trachée ne présentent aucun trouble pendant les premières semaines, des cobayes déjà tuberculeux soumis à la même inoculation présentent d'emblée une dyspnée considérable et peuvent mourir dans les vingt-quatre heures; on trouve alors à l'autopsie une *congestion intense des capillaires pulmonaires* et une *alvéolite desquamative*².

(1) F. BEZANÇON et H. DE SERBONNES. Réinfection à dose massive des cobayes tuberculeux par voie sous-cutanée et par voie intratrachéale. *Bull. de la Soc. d'Etudes scient. sur la Tuberc.* Avril 1912, p. 51.

(2) Signalons que des réactions pleuro-pulmonaires identiques ont été obtenues avec la plus grande facilité par notre maître A. LAPORTE et notre ami A. MEYER en injectant dans le ganglion étoilé du chien différentes substances toxiques ou simplement irritantes — poudre de lycopode, par exemple (observation encore inédite).

Enfin, la réinoculation *par voie intraveineuse* a permis à E. RIST et M. LÉON-KINDBERG¹ de faire des constatations de la plus grande importance : des chiens spontanément tuberculeux reçoivent une injection intraveineuse d'une dose massive de bacilles de Koch; ils succombent en quelques heures à une intoxication suraiguë. A l'autopsie, on trouve des altérations viscérales très intenses. Les lésions rénales surtout sont particulièrement prononcées; *elles ont un caractère nécrotique et hémorragique* et sont généralisées à tout le parenchyme. Ajoutons que des chiens neufs recevant la même dose de bacilles tuberculeux dans les veines ne présentent pas de troubles immédiats, mais meurent de granulie en quelques semaines.

Ces lésions rénales suraiguës — sur lesquelles nous reviendrons au cours de notre étude expérimentale — ont été rapprochées par RIST et LÉON-KINDBERG de celles que l'on trouve parfois à l'autopsie de malades tuberculeux; et l'existence de lésions rénales aiguës, mais curables, obtenues expérimentalement explique certains faits cliniques, tels que la néphrite hémorragique passagère des tuberculeux. « Il paraît bien
« qu'il s'agisse là d'une réaction allergique, de
« moindre intensité, passagère, guérissant complète-
« ment et constituant un véritable phénomène de
« Koch rénal »².

(1) E. RIST et M. LÉON-KINDBERG. Lésions rénales obtenues par l'injection intracardiaque de bacilles tuberculeux chez des chiens atteints de tuberculose pulmonaire chronique. *Bull. de la Soc. d'Et. scient. sur la Tuberc.*, 2^e série, t. III, n^o 22, avril 1913, p. 29.

(2) J. ROLLAND. *Loc. cit.*, p. 173.

LES LÉSIONS HISTOLOGIQUES DES RÉACTIONS TUBERCULINIQUES ET DES RÉACTIONS DERMiques CHEZ LES SUJETS HYPERSENSIBLES.

Les constatations de R. KOCH ayant précisément conduit à la découverte de la tuberculine, on ne saurait être surpris de voir que *l'injection intradermique de tuberculine* à l'homme ou à l'animal tuberculisés reproduit les mêmes réactions vasculaires : rougeur avec œdème, vaso-constriction centrale avec vaso-dilatation périphérique, enfin production d'une petite escarre, tels sont les divers degrés des réactions observées. L'étude histologique des réactions tuberculiniques a été récemment reprise par R. LAPORTE ¹.

Laissant de côté les infiltrats inflammatoires qui dissocient le derme et se prolongent dans l'hypoderme, nous insisterons surtout sur les phénomènes vasculaires, toujours importants dans les réactions fortes : « dès les premières heures, la congestion de
« nombreux capillaires et des veines est marquée.
« Plusieurs vaisseaux montrent une tuméfaction des
« cellules endothéliales qui font saillie dans la lumière. Il est parfois possible de recontrer, dès la
« cinquième heure, des figures de mitose au niveau
« de ces cellules. Au contact des foyers de prolifération endothéliale qui se constituent ainsi rapidement dans certains vaisseaux, les leucocytes s'amas-
« sent et sont emprisonnés bientôt dans un coagu-

(1) R. LAPORTE. *Loc. cit.*

« lum fibrineux. La thrombose peut devenir totale ».
(R. LAPORTE).

Il ne faudrait d'ailleurs pas croire que ces altérations vasculaires soient spéciales aux réactions tuberculiniques. Comme le remarque A. BOQUET¹, toutes les réactions dermiques que les extraits microbiens (tuberculine, paratuberculine, malléine, mélitine, trichophytine) provoquent chez les sujets hypersensibles présentent des caractères superposables.

La même constatation a été faite par notre maître A. SÉZARY² qui, étudiant l'histologie des nodules dermiques provoqués par les tests cutanés dans les maladies infectieuses subaiguës ou chroniques, a observé que les lésions consistaient, quels que soient l'antigène et la maladie (tuberculose, chancre mou, maladie de NICOLAS-FAVRE) en un point central nécrotique, un œdème des fibres collagènes et un afflux de polynucléaires. « Elles sont donc analogues à celles du « phénomène de Koch et aussi à celles qu'on a décrites sous la peau à la suite d'une réinjection de « sérum animal hétérogène (OPIE). Toujours identiques, elles n'ont aucun caractère spécifique par « rapport à l'antigène qui les a produites. Elles ne « comportent, au début du moins, aucune des altérations histologiques qui caractérisent chacune de « ces maladies. Elles sont seulement la signature « d'un état d'hypersensibilité ou d'intolérance, phénomène de Koch ou phénomène d'Arthus. » (A. SÉZARY).

(1) A. BOQUET. Article « Hypersensibilité et Immunité » (Tuberculose) in *Encycl. Méd. Chir.* Avril 1934.

(2) A. SÉZARY. *Loc. cit.*

Une telle similitude s'explique aisément à la lumière de l'interprétation donnée par LEWIS. La « triple réaction » à laquelle se ramènent toutes les excitations exercées sur la peau, de quelque nature qu'elles soient, est aujourd'hui bien connue. En raison de la ressemblance étroite des réactions allergiques du derme avec les réactions urticariennes — où la triple réaction est singulièrement évidente — LEWIS estime qu'une libération locale d'histamine ou d'une substance voisine (H-like substance) — que provoquerait la rencontre de l'antigène et de l'anticorps — dilaterait les petits vaisseaux, rendrait leurs parois anormalement perméables, et, par irritation des terminaisons sensibles déterminerait les mêmes phénomènes au niveau des artérioles.

A. BOQUET, frappé de l'absence de toxicité et de propriétés réactionnelles de la tuberculine pour les capillaires, admet que les réactions tuberculiniques relèvent d'un mécanisme analogue à celui des réactions inflammatoires, précisé par T. LEWIS et A. KROGH, et il écrit : « Sous l'influence de la tubercu-
« line, les cellules du derme — ou seulement cer-
« taines d'entre elles — comme d'ailleurs les cellules
« du tissu conjonctif sous-cutané, les cellules du
« chorion des muqueuses, les cellules séminales, les
« cellules alvéolaires et d'autres, lorsqu'elles ont été
« modifiées par une imprégnation bacillaire anté-
« rieure (sensibilisation spécifique), subissent des al-
« térations plus ou moins profondes et des troubles
« de leur métabolisme d'où résulte la libération de

« substances peu diffusibles, douées de propriétés
« capillaro-motrices comparables à celles de l'hista-
« mine et élaborées en excès dans leur protoplasme,
« consécutivement aux réactions dont il est le siège.
« La vaso-dilatation locale que déterminent ces subs-
« tances s'accompagne d'une augmentation de la per-
« méabilité des capillaires, non seulement pour les
« protéines du sang, mais aussi pour les leucocytes
« circulants, d'où l'apparition d'une papule inflam-
« matoire. L'œdème des couches profondes du derme
« comprime les capillaires superficiels; ainsi — et
« peut-être également sous l'influence d'une dériva-
« tion du sang vers les régions les plus hyperémiées
« de la papule, ou d'une vaso-constriction secon-
« daire — se forme la tache livide centrale. Selon la
« concentration des substances libérées des cellules
« tissulaires et selon l'importance des phénomènes
« vaso-moteurs qu'elles provoquent, la réaction der-
« mique engendrée par la tuberculine varie depuis
« une simple papule jusqu'à des réactions hémorra-
« giques ou nécrotiques massives, assimilables au
« phénomène de Koch ». Et A. BOQUET conclut que
l'hypersensibilité procède « d'un mécanisme mal
« connu, qui comporte vraisemblablement l'inter-
« vention du système neuro-végétatif » ¹.

(1) A. BOQUET. *Loc. cit.*

IV. — Le phénomène de Sanarelli-Shwartzman.

Une troisième modalité de réactions d'hypersensibilité nous est aujourd'hui fournie par le phénomène de SHWARTZMAN. Dans une série de publications — dont les premières remontent à 1928, — cet auteur a montré, rappelons-le, que l'injection intradermique au lapin de certains filtrats microbiens était suivie d'une réaction hémorragique, aboutissant à la nécrose, si l'on pratique le lendemain une inoculation intraveineuse du même filtrat.

Dans l'étude remarquable qu'ils lui ont consacré, A. GRATIA et R. LINZ¹ ont rapproché ce phénomène de celui décrit en 1924 par SANARELLI² et que voici : chez un lapin qui a reçu dans les veines une culture de vibrions cholériques — inoculation parfaitement tolérée — l'injection intraveineuse du filtrat inoffensif d'un microbe banal détermine la mort dans l'algidité, après avoir entraîné la production de lésions hémorragiques de l'intestin. Et en effet, en utilisant la technique de SHWARTZMAN avec du filtrat de vibron cholérique, A. GRATIA a obtenu « soit une réaction de SHWARTZMAN typique à la peau, soit une réaction hémorragique de SANARELLI à l'intestin avec éventuellement de la congestion utérine et avor-

(1) A. GRATIA et R. LINZ. Les phénomènes de Sanarelli et de Shwartzman ou l'allergie hémorragique. *Ann. Inst. Past.*, t. XLIX, 1932, p. 131.

(2) SANARELLI. *Ann. Inst. Past.*, t. XXXVIII, 1924, p. 11.

tement, ou encore des caillots et du sang dans la cavité du péritoine », et il admet l'identité des phénomènes de SHWARTZMAN et de SANARELLI.

La peau n'est d'ailleurs pas le seul organe sensible à la réaction. SHWARTZMAN avait déjà signalé qu'il avait obtenu la réaction hémorragique dans le rein et le poumon à la suite de la préparation de ces organes. En outre, des lésions viscérales importantes du poumon, du rein, de l'intestin, des ganglions lymphatiques, du testicule, peuvent s'observer si l'on prépare le testicule, par exemple. Nous reviendrons longuement, plus loin, sur cette constatation essentielle.

Dès maintenant, il nous paraît intéressant, et à cause de l'importance grandissante que prend en pathologie le phénomène de SHWARTZMAN¹, de rappeler les différents points qui résultent des études de SHWARTZMAN, de BURNET, de A. GRATIA et R. LINZ.

Ces derniers auteurs ont notamment montré que le phénomène de SHWARTZMAN est lié à un certain nombre de conditions :

1°) *un filtrat actif* : le phénomène ne peut être réalisé qu'à l'aide des produits de certains microbes

(1) Dans une observation très instructive récemment publiée par F. COSTE et J. BERNARD (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 décembre 1934), et où l'on voit un érythème noueux et une néphrite hémorragique survenir après une section de brides chez une tuberculeuse, les auteurs sont tentés d'invoquer un mécanisme comparable à celui qui détermine la réaction de Schwartzman : l'infection streptococcique provoquée par la section de brides aurait déclenché des accidents d'intolérance rénale, un érythème pharyngé, des nouures cutanées. Leur observation constituerait dès lors un exemple de ces phénomènes « pathériques » dénués, on le sait, de toute spécificité étiologique.

(microbes du groupe coli, typhique, paratyphique, dysentérique, le méningocoque, le pneumocoque, certaines souches de streptocoques, et notamment ceux isolés de cas de scarlatine, les bacilles de la coqueluche et de l'influenza, le vibrion cholérique). Par contre, le staphylocoque est inactif. On utilise communément des filtrats de cultures en bouillon âgées de six jours.

N'importe quel antigène ne peut donc être employé : c'est ainsi que le sérum de cheval, le blanc d'œuf ne donnent que des résultats négatifs.

Peut-être pourrait-on ajouter à la liste des antigènes actifs certaines toxines végétales, comme le ricin (GRATIA et LINZ).

2°) *un animal sensible* : le lapin est l'animal de choix, mais on doit distinguer des individus sensibles et des individus réfractaires. Le cobaye est également sensible, bien que la réaction hémorragique soit chez lui moins prononcée. Par contre les rats et les souris sont totalement réfractaires.

3°) *l'injection préparante* : elle est habituellement pratiquée dans la peau du ventre ou du dos, ou des oreilles (GRATIA) à la dose de 0 cc. 3 à 0 cc. 5.

Nous avons dit plus haut que la préparation de certains organes (poumons, reins) permettait d'y observer la réaction hémorragique. Il y a plus. Si l'injection préparante est faite, non plus dans le derme, mais dans les veines, on observe une généralisation des lésions hémorragiques (hémopéritoine, hémorragies de l'intestin, des reins, des poumons, des ganglions lymphatiques, etc...).

4°) *l'injection déchaînante* doit nécessairement être faite dans les veines ou à la rigueur dans la cavité péritonéale (FRISCH). Les injections intramusculaires ou sous-cutanées de la seconde dose du filtrat sont sans effet (SHWARTZMAN). Bien au contraire, BURNET a constaté que non seulement l'injection de filtrat dans la région préparée ne donne pas lieu à la réaction, mais elle désensibilise même cet endroit aux effets hémorragiques de l'injection déchaînante faite ensuite dans les veines.

L'injection déchaînante est habituellement faite à la dose de 0 cc. 2 par kgr., mais des doses bien inférieures de filtrat (0 cc. 01 et même 0 cc. 001) suffisent bien souvent (GRATIA).

Ajoutons que certains germes (streptocoques) fournissent des filtrats dénués de tout pouvoir préparant, mais se distinguant par leur forte action déchaînante¹.

5°) *l'intervalle entre les deux injections* est de vingt heures en moyenne pour SHWARTZMAN, mais semble pouvoir être écourté (GRATIA). Après un intervalle de 48 heures, les résultats seraient négatifs.

La *réaction hémorragique* qui apparaît lorsque toutes ces conditions sont remplies, « commence à se « manifester déjà trois ou quatre heures après l'in- « jection déchaînante, parfois même plus rapidement « encore. Elle débute par de la congestion de la ré- « gion préparée, puis par des éclatements vascu-

(1) SHWARTZMAN. Further studies on the nature of the phenomenon of local skin reactivity to bacterial filtrates. *J. Exp. Med.*, t. XVI, 1932, p. 291.

« laires sous forme de pétéchies d'abord disséminées
« et petites, mais qui rapidement se multiplient,
« s'étendent, confluent tandis que le sang qui s'en
« échappe s'infiltre bientôt de façon uniforme en
« formant une large et épaisse nappe hémorragique
« pouvant s'étendre dans le tissu sous-cutané et
« même dans le muscle sous-jacent. Par suite de ces
« troubles vasculaires, cette région dorénavant mal
« nourrie est vouée à la nécrose. Elle devient tout à
« fait noire. Il s'y forme une croûte desséchée sous
« laquelle les tissus se réparent et se cicatrisent. »
(GRATIA et LINZ).

Quelle est la nature de ce phénomène ? Pour SHWARTZMAN, il ne représente pas une réaction allergique, mais une réaction synergique due au concours des facteurs préparants et des facteurs toxiques; l'auteur américain considère en effet que
« les facteurs préparants sont doués du pouvoir de
« déterminer un état de sensibilité ou de vulnérabilité dans un certain territoire (peau et apparemment d'autres organes) à l'égard de substances
« qui ont une *toxicité primaire*, mais qui ne sont pas
« capables d'attaquer les tissus dans les conditions
« de résistance naturelle. Cette vulnérabilité — qui
« n'est pas le résultat d'un simple traumatisme —
« est probablement due à quelque trouble fonctionnel des cellules qui exige une courte période
« d'incubation pour apparaître et qui disparaît rapidement. Pour quelque raison inconnue, les cellules dans cet état sont susceptibles de lésions sé-

« vères et progressant rapidement, pourvu que les
« facteurs toxiques soient présents dans la circula-
« tion générale ».

GRATIA n'adopte pas cette manière de voir; il rejette l'hypothèse d'un phénomène purement accumulatif en raison des doses énormes de filtrat toxique que supporte l'animal non préparé; c'est ainsi que l'injection intraveineuse de 5 cc. de filtrat pur ne provoque d'autre trouble que la diarrhée, ou si elle entraîne la mort, on ne trouve nulle trace de réaction hémorragique. D'autre part, on s'explique mal ainsi la désensibilisation observée par BURNET dans le cas d'une réinjection dans la région préparée.

Aussi, GRATIA invoque-t-il une toute autre hypothèse. Frappé de la ressemblance du phénomène de SANARELLI et de SHWARTZMAN avec celui de l'anaphylaxie, et de l'existence de troubles vaso-moteurs importants dans les deux cas, il n'hésite pas à considérer le premier comme une réaction d'hétéro-allergie hémorragique. Certes, SANARELLI pensait que les réactions qu'il obtenait étaient d'ordre anaphylactique, et si SHWARTZMAN avait rejeté cette hypothèse pour le phénomène décrit par lui, c'est pour les raisons suivantes : l'antigène classique de l'anaphylaxie — le sérum de cheval — ne peut provoquer la réaction, nous l'avons dit; la réaction n'est pas spécifique; le délai entre les deux injections, préparante et déchaînante, est bien plus rapide que dans l'anaphylaxie.

Ces arguments ne sont guère valables pour GRATIA

qui, dans une série de belles recherches, a démontré le bien-fondé de son hypothèse :

— lorsque la réaction hémorragique est très forte, il a pu observer des répercussions générales sur la circulation, identiques aux accidents du choc anaphylactique (stase capillaire, chute de la tension artérielle, thrombopénie, incoagulabilité du sang rectifiable par le passage d'un courant de CO²;

— une réaction hémorragique protège le cobaye et le lapin contre un choc anaphylactique sérique, et d'autant plus efficacement que la réaction a été plus forte.

Et dans leurs conclusions, dont nous venons de citer quelques-unes des plus intéressantes, les auteurs belges écrivent : « Le phénomène de SANARELLI et de SHWARTZMAN, bien que ne se conformant pas aux conditions de l'anaphylaxie classique, présente avec celle-ci d'incontestables relations; il s'agit vraisemblablement d'une réponse de l'organisme, d'une réaction d'hétéro-allergie dont l'hémorragie est le caractère commun, expression de quelque mécanisme d'immunité non spécifique encore inconnu ».

Bien plus, dans des recherches ultérieures¹, GRATIA et LINZ sont parvenus à reproduire des réactions d'Arthus de caractère uniquement hémorragique, et ils concluent qu'entre celles-ci et le phénomène de Shwartzman n'existerait qu'une simple différence quantitative dans l'intensité et la rapidité d'éclosion des accidents : « Le Shwartzman est un Arthus

(1) A. GRATIA et R. LINZ, *Ann. Inst. Past.*, L. 1933, p. 89.

« particulièrement violent, brutal et rapide; l'Arthus,
« un Shwartzman au ralenti exigeant des semaines
« de préparation. Tout se passe comme si certains
« produits microbiens possédaient une aptitude
« beaucoup plus grande que les antigènes banaux,
« tel le sérum de cheval, à provoquer dans certaines
« conditions les accidents de l'anaphylaxie locale ».

Dans les deux cas, les constatations histologiques sont identiques. T. KIENALOWSKI et A. SELZER¹ qui ont étudié l'anatomie pathologique de la réaction de SHWARTZMAN ont observé des dilatations excessives des capillaires, suivies de leur rupture, parfois des lésions de l'endothélium des artérioles qui subit alors une vacuolisation prononcée, et, dans le tissu avoisinant, quelques thromboses veineuses pariétales.

Nous retrouvons là les lésions qui caractérisent les réactions allergiques très violentes; ce que nous avons dit à propos du phénomène d'Arthus est ici applicable. Ces lésions traduisent pour nous l'intervention du système neuro-végétatif dont l'atteinte, nous l'avons plusieurs fois souligné, reproduit des altérations identiques.

A. GRATIA n'a d'ailleurs pas manqué d'entrevoir « l'importance des facteurs nerveux du phénomène [de SHWARTZMAN] », et au cours d'une communication orale (avril 1934) il nous a déclaré que ses constatations histologiques (inédites) n'ont fait que con-

(1) T. KIENALOWSKI et A. SELZER. Etude histologique de la réaction hémorragique de Shwartzman. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 648.

firmier l'identité des phénomènes d'Arthus et de Shwartzman; ainsi, lorsqu'apparaissent les lésions viscérales, dont nous avons parlé, un véritable « accent circonflexe » hémorragique souligne les glomérules du rein. De plus, le bactériologiste belge a pressenti depuis longtemps le rôle du système neuro-végétatif dans les phénomènes allergiques et même dans le développement des maladies infectieuses.

Parmi les expériences que A. GRATIA a rapportées dans son mémoire sur l'Allergie hémorragique, certaines ont singulièrement attiré notre attention; la similitude des constatations qu'elles permettent de faire avec celles qui découlent des protocoles que nous rapporterons plus loin, nous autorise encore plus — on le verra ultérieurement — à admettre le rôle du système neuro-végétatif dans le mécanisme de la réaction de Shwartzman.

A nous en tenir toutefois aux constatations expérimentales de Gratia, la parenté des phénomènes de Sanarelli et de Shwartzman avec l'anaphylaxie générale et locale semble nettement établie.

Par ailleurs, Paul BORDET¹ bien que peu favorable à l'hypothèse d'une sensibilisation anaphylactique a pu, également, en recourant à la technique de Shwartzman, déterminer chez le lapin tuberculeux des lésions hémorragiques par injection de tuberculine dans la peau : sur la réaction œdémateuse consécutive à l'inoculation intradermique de tuberculine, vient se greffer une réaction de Shwartzman.

(1) P. BORDET. Allergie à la tuberculine et phénomène de Shwartzman. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 118, p. 1255.

Et cet auteur se demande si le caractère hémorragique des réactions consécutives à l'injection intradermique de tuberculine, chez les cobayes tuberculeux, ne dépend pas de « facteurs analogues à ceux qui président à la production du phénomène de Shwartzman ».

Le rapprochement que Paul BORDET établit ainsi entre l'allergie tuberculinique et le phénomène de Sanarelli-Shwartzman découlait déjà d'expériences antérieures du même auteur, et qu'en raison de leur intérêt, nous allons rappeler. P. BORDET avait montré que des cobayes traités deux ou trois semaines auparavant par une injection intra-péritonéale de B. C. G., succombent en 6 à 10 heures, lorsqu'on leur inocule dans le péritoine une dose inoffensive pour les cobayes neufs de suspension de B. coli stérilisée par chauffage à 100°. L'autopsie révèle une forte hypertrophie et une extrême congestion des ganglions épiploïques, dans lesquels on peut retrouver le B. C. G. précédemment inoculé; ils sont violacés, gorgés de sang et engainés de caillots. L'analogie de cette constatation avec le phénomène de Sanarelli était donc évidente : dans les deux cas, les mêmes produits colibacillaires provoquent une congestion, qui peut être mortelle, des territoires habités soit par le vibron, soit par le B. C. G.

D'autre part, P. BORDET constata que l'inoculation sous-cutanée de B. coli chez les cobayes infectés par le B. C. G. « fait apparaître le lendemain une tache purpurique entourée d'œdème; la peau se mortifie

le troisième jour, et le lambeau nécrosé s'élimine en laissant une ulcération. Les cobayes infectés par le bacille de Koch virulent se comportent semblablement. « Cette seconde expérience rappelle le phénomène de Shwartzman. P. BORDET montrait ainsi, d'abord que les phénomènes de Sanarelli et de Shwartzman ne sont que deux modalités un peu différentes d'un même processus — [et nous avons vu que ces conclusions concordent avec celles de GRATIA] — ensuite que l'existence d'un tissu hébergeant du bacille tuberculeux même atténué, met l'organisme dans un état comparable à celui où l'animal neuf se trouve dès qu'il reçoit dans la veine le filtrat microbien de Shwartzman, c'est-à-dire que ce tissu crée semblablement l'aptitude à manifester le purpura et la nécrose au point inoculé de *B. coli* ou de certains autres microbes ».

Et dans son Rapport sur les « Relations entre l'allergie et l'immunité ¹, J. BORDET — dont nous venons de reproduire ci-dessus les remarques importantes — admet que le phénomène de Sanarelli-Shwartzman semble bien avoir des points communs avec celui de l'allergie. « Toutes les constatations en rapport avec celle-ci ne se raccrochent pas encore automatiquement les unes aux autres, on ne peut les coordonner dès à présent en un système cohérent comportant une interprétation totale capable de déchiffrer le sens des manifestations allergiques. Mais

(1) J. BORDET. Relations entre l'Allergie et l'Immunité. VIII^e Conférence de l'Union Intern. contre la Tuberc., La Haye-Amsterdam. Sept. 1932.

on voit que les connexions de l'allergie avec d'autres données se multiplient ».

Sans prétendre résoudre le problème si complexe ainsi posé par le savant belge, nous voudrions, dans ce travail, montrer la part considérable du système neuro-végétatif dans le mécanisme de toutes les réactions d'hypersensibilité.

*
**

Nous venons en effet de rappeler leurs différents aspects tant en expérimentation qu'en clinique. Distinctes dans leur mode de production et leurs conditions de développement, elles se traduisent par une succession de désordres fonctionnels ou organiques qui ici bouleversent le régime circulatoire, là altèrent les parois vasculaires, toutes modifications qu'il est aisé expérimentalement de reproduire en exerçant une « irritation » plus ou moins violente sur le système neuro-végétatif.

Sans rien préjuger de son mécanisme, ne serait-ce point dès lors l'atteinte de celui-ci qui permettrait la survenue de lésions toujours identiques dans leur essence ?

Etablie par Ch. RICHET pour le choc anaphylactique, par TINEL, GARRELON, SANTENOISE pour les manifestations anaphylactiques chez l'homme, invoquée par LEWIS pour les réactions allergiques, entrevue par GRATIA pour le phénomène de Shwartzman, l'intervention du système neuro-végétatif semble devoir

rendre compte de l'unité des troubles et des altérations observés.

Les expériences suivantes apporteront, nous l'espérons, l'appui de nouveaux arguments à cette thèse.

DEUXIÈME PARTIE

LES TESTS EXPÉRIMENTAUX ÉTABLISSANT L'INTERVENTION DU SYSTÈME SYMPATHIQUE AU COURS DES ÉTATS D'ANAPHYLAXIE ET D'ALLERGIE

CHAPITRE PREMIER

MANIFESTATIONS DE L'INTOXICATION DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF ABDOMINAL ¹

Les lésions qui résultent de l'atteinte du système neuro-végétatif abdominal réalisent, dans leur ensemble, un tableau bien particulier, et parce que nous aurons fréquemment l'occasion de les retrouver dans les protocoles qui vont suivre, nous jugeons utile de les décrire tout d'abord.

Elles se caractérisent par une nécrose hémorragique des parois de l'estomac, une vaso-dilatation intense de l'intestin et des suffusions hémorragiques

(1) Nous avons choisi le nerf splanchnique gauche pour des raisons de simplicité opératoire; des résultats semblables furent obtenus lorsqu'on pratiqua la même intervention sur le splanchnique droit.

sur le grêle — dont la muqueuse est infiltrée de sang et qui, à la coupe, laisse sourdre un liquide séro-sanguinolent, — un aspect violacé du caecum, des ecchymoses diffuses sur le gros intestin, une tuméfaction parfois hémorragique des plaques de Peyer, des hémorragies dans les ganglions, même périphériques, dans certains cas des lésions d'apoplexie pulmonaire, des lésions hépatiques¹, très souvent une albuminurie et même une hématurie, parfois des hémorragies dans les capsules surrénales, et, chez les femmes gravides, une apoplexie utéro-placentaire².

Certes, on ne retrouve qu'exceptionnellement toutes ces lésions au complet; elles prédominent ici sur l'estomac, là sur l'intestin. Suivant l'endroit où l'on atteint le nerf, les lésions varient : ainsi, les hémorragies gastriques sont constantes chaque fois que le poison est introduit dans le pédicule splénique, comme l'a constaté notre collègue et ami P. FRUMUSAN³.

La susceptibilité individuelle du sujet intervient, tout autant d'ailleurs que la dose de la substance toxique injectée. Les doses les plus fortes entraînent rapidement la mort, alors que seules les lésions gastriques étendues sont constituées.

(1) Notre ami H. BROCARD a attiré l'attention sur les altérations hépatiques consécutives à l'inoculation périsplanchnique de poisons divers. Les lésions, complexes, intéressent non seulement le système vasculaire et le tissu réticulo-endothélial, mais le parenchyme lui-même : hépatite diffuse ou nodulaire, apparition d'îlots lympho-conjonctifs. *C. R. Soc. Biol.* Séance du 22 juin 1935.

(2) Notre maître A. LAPORTE a insisté récemment, avec notre ami H. C. PHAM sur le rôle du système neuro-végétatif dans le déterminisme de cette lésion. *Bull. Soc. d'Obstétr. et de Gyn. de Paris*, n° 7, juillet 1935.

(3) P. FRUMUSAN. La cirrhose hypertrophique anictérique splénogène. *Thèse Paris*, 1936.

Voici quelques protocoles extraits du mémoire récent de J. REILLY, E. RIVALIER, A. COMPAGNON, R. LAPLANE et H. DU BUIT¹ :

Cobaye 4/69, 4/70, 4/71. — Reçoivent le 26 mars, au voisinage du nerf splanchnique gauche, le premier 1/500^e de cc., les deux autres 1/1.000^e de cc. d'une toxine diphtérique titrant 25 unités. Tous ces animaux sont trouvés morts le lendemain. Ils présentent à l'autopsie une nécrose hémorragique massive des parois de l'estomac et une congestion diffuse de l'intestin. Surrénalite hémorragique. Plèvres normales.

Cobaye 4/84. — Inoculation périsplanchnique, le 11 avril, de 1/2.000^e de cc. de la même toxine. Hématurie le lendemain. Mort le 13 avril. A l'autopsie, les deux tiers de l'intestin grêle sont remplis d'une sérosité hémorragique. Surrénalite hémorragique. Plèvres normales.

Cobaye 4/52. — Le 28 février, inoculation de 0 cc., 05 d'endotoxine paratyphique B, au voisinage du splanchnique. Mort le lendemain. A l'autopsie, nécrose hémorragique diffuse des parois de l'estomac. Plaques de Peyer tuméfiées; la coupe de l'intestin laisse sourdre un liquide séro-sanguinolent. Ganglions hypertrophiés et hémorragiques.

Cobaye 4/99. — Le 23 avril, inoculation de 0,001 milligr. de nicotine autour du splanchnique. L'animal succombe en deux heures. A l'autopsie, énormes lésions hémorragiques de l'estomac, de l'intestin grêle et du caecum qui sont remplis de sang. Aucune autre altération viscérale.

Cobaye 4/94. — Le 19 avril, injection périsplanchnique de 0,002 milligr. d'acétate de plomb. L'animal meurt dans la nuit. Son autopsie montre de multiples îlots de nécrose hémorragique sur l'estomac. Placards hémorragiques sur le gros intestin.

Ainsi, qu'il s'agisse de toxine diphtérique ou para-

(1) J. REILLY, E. RIVALIER, A. COMPAGNON, R. LAPLANE et H. DU BUIT. Sur la pathogénie de la dothiéntérie. *Ann. Méd.*, t. XXXVII, 1935, Février, Mars et Avril.

typhique, d'alcaloïdes ou de poisons minéraux, les constatations sont identiques. Bien plus, « une simple action physique — électrisation prolongée du nerf par un courant faradique ou mieux striction par un fil de lin — provoque en quelques heures toutes les lésions qui viennent d'être décrites ».

Ajoutons que grâce à un phénomène de « répercussivité », il est possible de provoquer des désordres semblables en déposant un produit toxique sur *la chaîne sympathique latéro-cervicale ou dans le ganglion étoilé*.

CHAPITRE II.

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE DES MANIFESTATIONS ANAPHYLACTIQUES PAR INJECTION PÉRISPLANCHNIQUE DE SÉRUM HÉTÉROGÈNE

A. Les effets sur le système neuro-végétatif de l'injection dite préparante au cours de l'anaphylaxie sérique :

Le cobaye étant l'animal de choix pour l'étude de l'anaphylaxie (Ch. RICHET), nous nous proposons de déterminer un choc anaphylactique en injectant près du splanchnique une quantité infime de sérum équin à un sujet qui avait reçu quelques semaines plus tôt le même sérum sous la peau.

Or, *la seule injection périsplanchnique, lorsqu'elle fut pratiquée chez un animal témoin, non préparé, détermina des lésions intestinales et ganglionnaires auxquelles il succomba très rapidement.* Cette expérience, nous l'avons répétée de nombreuses fois, et avec un égal succès, en utilisant des sérums de provenance diverse. Voici d'ailleurs quelques protocoles justificatifs :

Cobaye 46/53. — Reçoit le 28 novembre, autour du splanchnique gauche, 0 cc., 01 de sérum de cheval. Mort le 1^{er} dé-

cembre. L'autopsie montre une teinte hémorragique de toute la paroi abdominale; les ganglions du mésentère, les ganglions inguinaux et axillaires sont très tuméfiés et hémorragiques. Pas de lésion intestinale.

Cobaye 46/54. — Reçoit le 28 novembre 0 cc., 001 de sérum équin autour du splanchnique gauche. Mort le 29 novembre; à l'autopsie, quelques ganglions mésentériques assez gros, mais non hémorragiques. Aucune lésion de l'estomac, ni de l'intestin.

Cobaye 46/71. — Injection, le 5 décembre, de 0 cc., 01 de sérum de lapin au contact du splanchnique gauche. Mort le 6 décembre. A l'autopsie : nécrose hémorragique de l'estomac; placards hémorragiques sur le gros intestin; albuminurie massive.

Cobaye 46/74. — 330 gr. Reçoit le 6 décembre, 0 cc., 001 de sérum de lapin dans la région périssplanchnique gauche. Les jours suivants, amaigrissement notable : le poids de l'animal s'abaisse à 265 gr. le 7 décembre, à 230 gr. le 8, à 200 gr. le 9. Le cobaye meurt le 9 décembre, anurique. A l'autopsie, les ganglions mésentériques sont légèrement tuméfiés. Aucune lésion gastrique, ni intestinale.

Ainsi une dose plus faible de sérum de lapin n'entraîna la mort de l'animal qu'au bout de trois jours. Les lésions, purement ganglionnaires, demeurèrent relativement discrètes. Soulignons l'atteinte rénale, traduite par l'anurie, et surtout l'amaigrissement important — plus du tiers du poids en trois jours — qui rappelle la cachexie anaphylactique signalée par Arthus et que plusieurs injections répétées étaient seules capables de produire.

L'emploi de *sérum humain* nous a donné des résultats comparables :

Cobaye 46/86. — 340 gr. Injection le 10 décembre de

0 cc., 01 de sérum humain au contact du splanchnique. Trouvé mort le lendemain. A l'autopsie, nécrose hémorragique de l'estomac, tuméfaction des ganglions mésentériques, inguinaux et axillaires. (voir figure 1)

Cobaye 46/88. — 330 gr. Injection le 12 décembre de 0 cc., 001 de sérum humain autour du splanchnique gauche. Mort le lendemain. A l'autopsie, nécrose hémorragique de l'estomac.

Des doses très faibles de sérum hétérogène — ne dépassant même pas le 1/1.000^e de cc. — agissent donc à la manière d'un véritable toxique sur le système neuro-végétatif abdominal : en réalisant tantôt une nécrose hémorragique de l'estomac ou des placards hémorragiques sur le gros intestin, tantôt une tuméfaction hémorragique des ganglions, l'injection périsplanchnique de ce sérum reproduit les variétés de lésions qui marquent la brutalité plus ou moins grande de l'atteinte du système nerveux végétatif.

De la lecture de nos protocoles — dont nous pourrions, sans nécessité, allonger la liste — il ressort une constatation importante sur laquelle il nous semble légitime d'insister : c'est la *fréquence des adénopathies*. Parfois uniquement mésentériques, très souvent généralisées, elles apparaissent à la suite de l'imprégnation du splanchnique par une dose très faible de sérum hétérogène. Non seulement cette constatation illustre l'intimité des rapports entre le tissu réticulé et le système neuro-végétatif — et nous reviendrons plus loin sur cette notion — mais encore elle permet vraisemblablement d'ex-

plier l'apparition des adénopathies au cours de la maladie du sérum.

On sait qu'« il existe des cas d'adénopathies généralisées envahissant toutes les régions du corps riches en organes lymphatiques » ¹. PASTEUR VALLERY-RADOT en a rapporté un exemple très intéressant en 1916 ²; après lui, LECONTE et JACOËL, BOUCHÉ et HUSTIN, ROBERT CLÉMENT ont signalé des formes ganglionnaires de la maladie sérique, succédant à des injections de sérum antidiphtérique, antigangréneux, antitétanique ou même de sérum équin pur. La pathogénie de ce symptôme — d'observation pourtant courante — demeurerait jusqu'ici inexpiquée ³; nous nous proposons d'ailleurs de rapporter ultérieurement les recherches expérimentales qu'avec notre ami H. C. PHAM, nous poursuivons sur le mécanisme des accidents sériques.

Ainsi, lorsqu'on injecte autour du splanchnique d'un cobaye non préparé, une dose infime de sérum hétérogène — inoffensive par toute autre voie — on détermine immédiatement les lésions caractéristiques du choc anaphylactique mortel.

Si cette constatation faite sur l'animal témoin nous interdit d'interpréter les lésions comparables que nous eussions obtenues chez un sujet préparé, ne nous autorise-t-elle pas, en revanche, à admettre que la *sensibilisation* réalisée par l'injection dite pré-

(1) R. J. WEISSENBACH et GILBERT-DREYFUS. Les accidents sériques, Paris, Doin, 1927.

(2) P. VALLERY-RADOT. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 8 décembre 1916 et 21 mars 1924.

(3) BOUCHÉ et HUSTIN, comme nous l'avons rappelé, attribuaient cependant les gonflements ganglionnaires de la maladie sérique à une excitation parasymphatique.

parante, pratiquée sous la peau ou dans les veines, consiste en une « imprégnation » lente, obscure du système neuro-végétatif ? En même temps que se poursuivrait l'élaboration des anticorps, le système neuro-végétatif se trouverait modifié sous l'action nocive des protéines hétérogènes introduites lors de la primo-inoculation.

Il est intéressant de rappeler qu'une telle constatation avait été faite pour la première fois par CLAUDE-BERNARD :

« J'ai récemment reconnu que le sérum du sang peut devenir un poison, non seulement quand on injecte à un animal, en quantité suffisante, du sérum emprunté à un autre, mais alors même qu'on l'injecte à celui qui l'a fourni. Cette injection détermine de l'adynamie chez le lapin; les urines deviennent albumineuses et finissent par renfermer une proportion notable de sang; à l'autopsie on trouve des hémorragies intestinales et des signes de congestion dans les organes splanchniques. » (Théorie chimique des actions toxiques et médicamenteuses. Leçon du 14 mars 1856).

Tout porte à croire que les anaphylatoxines préparées jadis par FRIEDEMANN, FRIEDBERGER, J. BORDET, et qui sont capables en injection intraveineuse de tuer d'emblée l'animal, doivent simplement leurs propriétés aux modifications subies par les albumines sériques qui leur permettent immédiatement d'altérer les fibrilles sympathiques sous-endothéliales (REILLY).

B. Les effets sur le système neuro-végétatif de l'injection déchainante au cours de l'anaphylaxie sérique :

En raison de la sensibilité considérable du cobaye à l'injection périsplanchnique de sérum hétérogène, nous avons été amené à faire cette recherche sur le lapin. Il suffit, comme on va le voir, de deux injections périsplanchniques successives de sérum de cheval pour provoquer un véritable phénomène d'Arthus sur les parois de l'estomac.

Lapin 96. — Reçoit le 3 août, au voisinage du splanchnique gauche, 0 cc., 5 de sérum de cheval mis en ampoules depuis 3 mois. Le 19 septembre, on éprouve l'animal par injection dans la même région de 0 cc., 1 de sérum équín. Aussitôt après, état de choc. Le lendemain, l'animal est mou, inerte, le poil hérissé. Trouvé mort le 21 septembre. A l'autopsie, vastes suffusions hémorragiques dans le tissu musculaire et cellulo-adipeux correspondant à l'incision; très larges placards hémorragiques sur la paroi externe de l'estomac; toute la muqueuse desquamée adhère au bol alimentaire sous forme d'un épais enduit noirâtre. Grandes taches purpuriques sur l'intestin. Apoplexie utérine des deux cornes (femelle non gravide).

On obtient ainsi chez un animal préparé par voie périsplanchnique des phénomènes de nécrose hémorragique, en injectant, par la même voie, une dose faible du même sérum; ce qui exigerait de multiples inoculations intraveineuses est donc aisément réalisable grâce à une seule injection faite au contact du système neuro-végétatif.

Lorsqu'il étudia la séro-anaphylaxie, M. Arthus montra qu'à la suite de plusieurs injections sous-

cutanées de sérum équin, il suffisait d'inoculer le même sérum dans les veines du lapin pour déterminer tantôt un état de choc mortel, tantôt une véritable cachexie.

Le protocole suivant va nous montrer, là encore, le rôle joué par l'injection au contact du système splanchnique d'une faible quantité de sérum hétérogène.

Lapin 52. — 3.000 gr. Le 28 juin 1934, injection intraveineuse de 3 cc. de sérum équin non chauffé.

Le 2 juillet, on renouvelle cette injection à la même dose.

Le 11 juillet, injection de 0 cc., 1 de sérum équin non chauffé au contact des filets sympathiques entourant l'artère rénale. Aussitôt après l'injection, albuminurie massive. Le 16 juillet, l'albuminurie a disparu.

Le 25 juillet, injection intraveineuse de 0 cc., 25 de sérum équin non chauffé. Au bout de 1 à 2 minutes, choc considérable. L'animal a des convulsions violentes, il fait des bonds, des mouvements de latéro-pulsion, se roule sur lui-même et meurt en moins de cinq minutes. A l'autopsie, pas de lésions apparentes.

Lorsqu'on se souvient des difficultés auxquelles on se heurte communément lorsqu'on veut reproduire un choc anaphylactique mortel chez le lapin, cette expérience revêt un réel intérêt.

Parfois d'ailleurs, on n'observe — dans les mêmes conditions — qu'un état de choc passager. Témoin l'observation suivante :

Lapin 38. — 3.100 gr. Le 28 juin, injection intraveineuse de 3 cc. de sérum équin non chauffé. Même injection le 3 juillet. Le 11 juillet, laparotomie qui permet de constater l'état de gestation de l'animal. On pratique l'injection périsplanchnique gauche de 0 cc., 1 du même sérum. Pendant

l'opération, l'animal met bas d'un lapereau. Pas de trouble apparent les jours suivants.

Le 25 juillet, injection intraveineuse de 0 cc., 25 de sérum équin non chauffé. Aussitôt après l'injection, l'animal est fortement choqué : tachypnée, parésie des pattes postérieures. Puis, au bout de 10 à 15 minutes, il est rétabli.

*
**

Le choc peptonique :

Nous n'avons point le dessein d'étudier ici les manifestations du choc peptonique, dont on connaît cependant la parenté avec les manifestations anaphylactiques.

SCHMIDT-MULHEIM, en 1880, avait signalé la rougeur et la turgescence des viscères abdominaux après une injection intraveineuse de peptone. BIEDL et KRAUSS avaient indiqué la similitude des manifestations de la crise séro-anaphylactique du chien et de l'intoxication protéosique du même animal. M. ARTHUS, en 1909, confirmait ces remarques, et, rappelant plus tard¹ les principaux caractères de la crise d'intoxication peptonique (chute brusque de la pression artérielle, incoagulabilité du sang, hypoleucocytose, augmentation de l'écoulement de la lymphe, etc...), il montrait également que si la peptone est déjà toxique pour le chien non préparé, elle ne l'est point pour le lapin; bien plus, alors que l'anaphylaxie du chien est rigoureusement spécifique, elle ne l'est pas chez le lapin.

(1) M. ARTHUS. *De l'anaphylaxie à l'immunité*. Paris, Doin, 1921.

Quoi qu'il en soit, la similitude de leurs manifestations anatomo-cliniques autorise à admettre à l'origine du choc peptonique comme du choc anaphylactique, les mêmes perturbations du système neuro-végétatif.

L'expérience suivante, tout récemment réalisée par nos amis A. COMPAGNON et H. DU BUIT, et encore inédite, en apporte la preuve :

Cobaye 43/II. — Reçoit le 1^{er} octobre, dans le ganglion cervical, 0 cc., 05 de bouillon peptoné à 1 %.

Le 16 octobre, injection de 1/10^e de cc. de bouillon glucosé à 1 % au contact du nerf splanchnique gauche. L'animal succombe 1 h. 1/2 après l'intervention. A l'autopsie, large hématome de la paroi abdominale; hémopéritoine diffus; quelques suffusions hémorragiques sur le gros intestin. Lésions hémorragiques massives du fond de l'estomac. Hémopéricarde.

L'intervention du système neuro-végétatif est manifeste dans cette expérience de pepto-anaphylaxie. Soulignons l'incoagulabilité du sang, l'intensité extraordinaire des hémorragies frappant même la séreuse péricardique.

C. Les effets sur le système neuro-végétatif péri-rénal de l'injection d'un sérum hétérogène : reproduction expérimentale de la néphrite anaphylactique :

Depuis longtemps déjà, on sait que l'anaphylaxie expérimentale s'accompagne de signes rénaux; de même, les manifestations rénales de la maladie sérique sont bien connues.

F. WIDAL, André WEIL avaient signalé l'existence d'albuminurie fugace au cours de crises d'urticaire rapportées à l'anaphylaxie. A. TZANCK, avec Ch. RICHET fils et COUDER, puis avec I. KOHEN, a insisté sur l'importance et la fréquence de la néphrite anaphylactique. Plus récemment, c'est sous le nom d'*intolérance rénale* que cet auteur a groupé de multiples manifestations rénales accompagnées ou non d'autres signes de la série anaphylactique, tels que l'urticaire, et, pour lui, « nombre de cas considérés comme des albuminuries alimentaires ou des néphrites à frigore en dépendent ».

MILHIT et FOUQUET¹ qui ont également observé deux cas de néphrite aiguë au cours d'accidents sériques, écrivent : « la coexistence, dans les deux cas, « avec des accidents anaphylactiques, urticaire généralisée, poussées ganglionnaires, la guérison en « même temps que s'effaçaient les accidents sériques, « ne peuvent laisser de doute sur leur étiologie. »

Aussi nous a-t-il semblé intéressant de rechercher dans quelle mesure le système neuro-végétatif péri-rénal interviendrait dans le déterminisme des accidents rénaux de l'anaphylaxie.

Alors que l'injection de sérum équin pratiquée autour des filets sympathiques rénaux du lapin ne détermine habituellement aucun trouble, la même injection faite chez un animal sensibilisé provoque régulièrement une albuminurie transitoire, parfois même une *hématurie*. Voici quelques protocoles justificatifs.

(1) MILHIT et FOUQUET. *Gaz. Médic. de France*, 15 sept. 1932.

Lapin A 58. 2 kg. 900. — Le 2 janvier, injection sous-cutanée de 5 cc. de sérum frais de cheval.

Le 4 février, on injecte, au contact du plexus péri-rénal gauche, facilement repérable grâce au pédicule vasculaire, 1/8° de cc. du même sérum. Aussitôt après, émission de quelques gouttes d'urine sanglante. Un quart d'heure après, albuminurie légère. Le lendemain, albuminurie, traces de sang. Le 7 février, albuminurie, pas de sang. Le 9, traces d'albumine. Le 11, urines normales.

Lapin A 59. — 2 kg., 300. Injection sous-cutanée, le 2 janvier, de 5 cc. de sérum frais de cheval.

Le 30 janvier, injection autour du sympathique rénal gauche de 0 cc., 20 de sérum frais de cheval. Aussitôt après l'injection, urines albumineuses, puis sanglantes. Le 31, pas d'hématurie. Albuminurie. Les jours suivants, l'albuminurie persiste jusqu'au 6 février. A partir du 7, les urines redeviennent normales.

Il n'en va pas différemment si l'injection préparante est faite dans les veines, témoin le protocole déjà transcrit, concernant le lapin 52, et auquel on voudra bien se reporter.

Ainsi, chez le lapin anaphylactisé par le sérum de cheval, l'injection « déchainante » faite au contact des filets sympathiques du rein détermine tantôt une albuminurie simple, tantôt une hématurie. Dans tous les cas, ces manifestations pathologiques sont transitoires et se rapprochent ainsi de ce que l'on observe chez l'homme au cours des néphrites anaphylactiques.

Chez le cobaye, l'irritabilité du système neuro-végétatif est telle, que l'injection sérique faite dans les conditions précisées plus haut, détermine souvent chez l'animal neuf une albuminurie immédiate, mais

transitoire. Souvent même, une telle injection entraîne d'autres accidents hémorragiques (lésions cœcales, par exemple).

CHAPITRE III

LE RÔLE DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF DANS LA REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE DES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

A) Les effets sur le sympathique abdominal de l'injection d'antigène spécifique chez les animaux en état d'allergie :

1°) *Action de la tuberculine sur le système splanchnique de cobayes tuberculeux.*

Recherchant l'action de la tuberculine chez un cobaye sain, nous avons pu nous convaincre que l'injection périsplanchnique de 1/10^e de cc. d'une solution de tuberculine brute, diluée à 1 p. 20 ou à 1 p. 30 ne détermine aucun trouble.

Il en va tout autrement lorsqu'on inocule la même substance à des cobayes tuberculeux. Dans les deux tiers des cas environ, l'animal meurt en 12 à 48 heures avec des *lésions hémorragiques de l'estomac et de l'intestin*. Voici quelques exemples :

Cobaye 44/13. — Inoculé avec un liquide céphalo-rachidien provenant d'une méningite tuberculeuse de l'enfant; l'intradermo-réaction à la tuberculine est positive. Le 30 avril 1934, injection au contact du splanchnique gauche

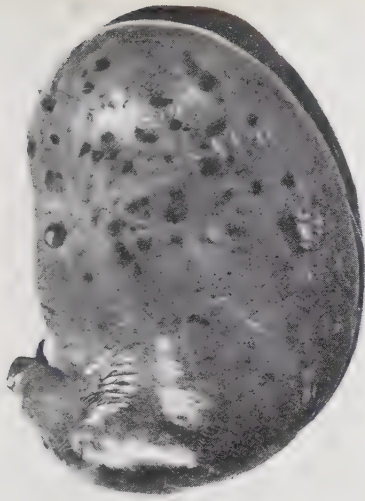


FIG. 1. — Estomac d'un cobaye ayant reçu du sérum humain par voie périsplanchnique. Noter les multiples ilots de nécrose parsemant la paroi gastrique.

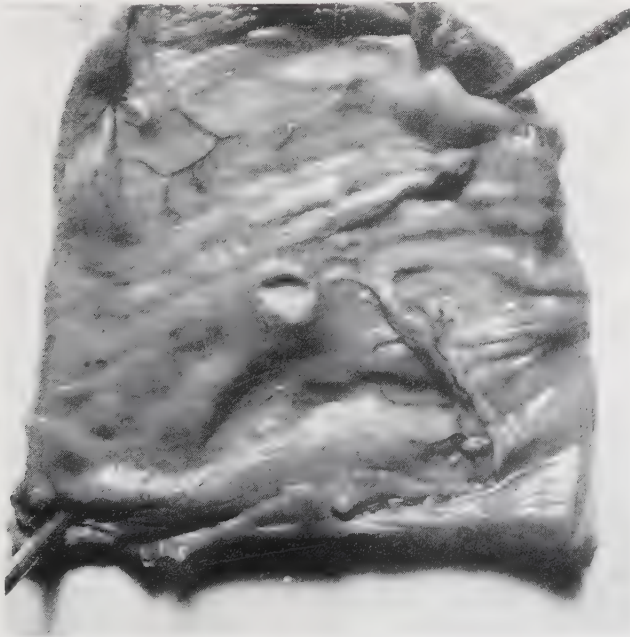


FIG. 2. — Estomac d'un cobaye tuberculeux mort à la suite de l'injection périsplanchnique de tuberculine. Noter, au centre, le placard de nécrose, creusé d'une ulcération.

de 1/10° de cc. de tuberculine à 1/30. L'animal meurt dans la nuit. L'autopsie montre de nombreux placards de nécrose hémorragique sur la face antérieure de l'estomac (voir plus loin figure 4).

Cobaye 20 bis. — Inoculé avec des urines d'un malade atteint de tuberculose rénale. Le 21 juillet 1934, intradermo-réaction tuberculinique positive. Le 26 juillet, injection périsplanchnique de 1/10° de cc. de tuberculine à 1/20. Mort dans la nuit. A l'autopsie, nombreuses suffusions hémorragiques sur l'intestin grêle et le gros intestin. A l'ouverture de l'estomac, piqueté hémorragique sur la muqueuse gastrique. Surrénales hémorragiques à la coupe.

Cobaye 35. — A reçu une inoculation de crachats tuberculeux sous la peau. Le 11 octobre, l'intradermo-réaction tuberculinique est positive; le 20, injection périsplanchnique de 0 cc., 1 de tuberculine à 1/20. Aussitôt après, l'estomac prend une teinte violacée, l'intestin grêle se congestionne et présente des ecchymoses encore plus marquées sur le caecum. Deux heures plus tard alors que la température rectale n'atteint que 35°, on sacrifie l'animal mourant. Les lésions hémorragiques de l'intestin se sont accentuées; les ganglions mésentériques tuméfiés ont une coloration lie-de-vin. La paroi de l'estomac est le siège d'hémorragies diffuses, et le liquide gastrique est teinté de sang.

Voici donc trois animaux, qui, tuberculisés antérieurement, reçoivent au contact du splanchnique gauche, une dose relativement faible de tuberculine. Tous trois succombent rapidement, et l'on constate, à l'autopsie, chez le premier, une nécrose hémorragique de la paroi gastrique, chez les deux autres, des hémorragies diffuses de l'estomac et de l'intestin. On ne manquera pas d'être frappé par la rapidité extraordinaire avec laquelle se constituent les lésions hémorragiques; en outre, le dernier proto-

cole en témoigne, le retentissement ganglionnaire est souvent considérable. Parfois, la mort survient plus tardivement, témoin le protocole suivant :

Cobaye 61/79. — Tuberculisé avec une culture de provenance humaine. Le 28 mai, alors que l'intradermo-réaction tuberculinique est positive, on injecte autour du splanchnique gauche, 0 cc., 1 de tuberculine à 1/30. Mort deux jours plus tard. L'autopsie révèle la présence d'hémorragies diffuses de l'estomac et de l'intestin, ainsi que de nombreuses plaques de Peyer tuméfiées et hémorragiques.

Ainsi, chez cet animal dont la survie fut plus longue, les plaques de Peyer sont tuméfiées et infiltrées de sang.

Si les hémorragies constituent la lésion la plus fréquente à la suite de telles inoculations, elles peuvent parfois aboutir à une nécrose considérable, et, dans un cas, nous avons observé la constitution d'un véritable « phénomène de Koch » sur la paroi gastrique.

En voici le protocole justificatif :

Cobaye 41/76. — 550 gr. (tuberculisé avec des crachats bacillifères). Le 27 juillet 1934, injection périsplanchnique de 0 cc., 1 de tuberculine diluée à 1/20. L'animal meurt neuf jours après. A l'autopsie, on constate une ulcération cratériforme sur la face antérieure de l'estomac, près de la grande courbure; cette ulcération de la taille d'une lentille, a des bords surélevés, blanchâtres, et repose sur une zone d'aspect hémorragique. A l'ouverture de l'estomac, sur la face interne de cette ulcération, existe un placard blanc jaunâtre, d'aspect nécrotique, arrondi, entouré d'une aréole légèrement hémorragique. (voir figure 2). L'intestin est normal.

*
**

Si l'on veut bien se reporter à la page 56 où nous avons esquissé le tableau général de l'atteinte du système neuro-végétatif abdominal, il est impossible de ne pas établir un rapprochement entre les lésions que nous venons de décrire (tuméfaction des plaques de Peyer, hémorragies diffuses, nécrose hémorragique de l'estomac), et celles que réalise régulièrement l'injection, près du splanchnique, d'une substance toxique.

D'ailleurs, que l'on veuille bien comparer les deux figures suivantes (figures 3 et 4) représentant, l'une, les lésions gastriques consécutives à l'injection périsplanchnique d'acétate de Plomb, l'autre, l'état du même organe après inoculation périssplanchnique de tuberculine à un cobaye tuberculeux, et l'on se convaincra aisément qu'elles sont identiques.

L'étude histologique de ces altérations ne fait que confirmer cette identité (voir figures 5 et 6); dans les deux cas, on retrouve les mêmes lésions d'œdème, de nécrose, d'infiltration leucocytaire et les mêmes altérations vasculaires caractérisées par une *endothéliite* à ses degrés divers pouvant aller jusqu'à une véritable thrombose. Elles constituent un véritable test expérimental de l'atteinte du système neuro-végétatif.

Parfois d'ailleurs, le stade de lésion anatomique n'est pas atteint, et l'on se borne à constater des troubles fonctionnels (dilatations veineuses considérables).

La reproduction des altérations vasculaires plus haut décrites chez l'animal en état d'allergie, montre donc que si la tuberculine, inoffensive pour un sujet sain, se comporte à la manière d'un poison dans l'organisme tuberculeux, c'est parce que son action, d'ordinaire toxique pour cet organisme, s'exerce électivement sur le tissu neuro-végétatif. Les lésions engendrées — où la nécrose hémorragique prédomine — ne sont-elles pas identiques à celles que l'on constate lors des réactions allergiques très violentes ?

Ces constatations ne sauraient, bien entendu, servir d'arguments à ceux qui, avec V. DE LAVERGNE¹, admettent la nature allergique des lésions intestinales éberthiennes. On sait que cet auteur assimile les lésions des plaques de Peyer au phénomène de Koch : il suppose que les bacilles, absorbés par voie digestive, gagnent les ganglions mésentériques et sensibilisent la muqueuse intestinale au cours de leur passage. Lorsque ces germes, après avoir envahi la circulation sanguine, sont éliminés par les voies biliaires et atteignent à nouveau l'intestin, ce second contact avec les formations adénoïdiennes de la muqueuse susciterait les mêmes phénomènes de nécrose locale que la réinoculation de bacilles de Koch à un cobaye antérieurement tuberculisé.

Or, comme l'ont montré P. TEISSIER, J. REILLY et leurs collaborateurs², il n'existe, chez les typhiques,

(1) V. DE LAVERGNE. De la signification biologique des lésions intestinales de la fièvre typhoïde. *Ann. Méd.*, XIV, Nov. 1923.

(2) P. TEISSIER, J. REILLY, E. RIVALIER, H. CAMBESSEDÈS et J. DELALANDE. Nouvelles recherches sur l'immunité typhique. *Ann. Méd.*, t. XXVII, n° 4, Avril 1930.

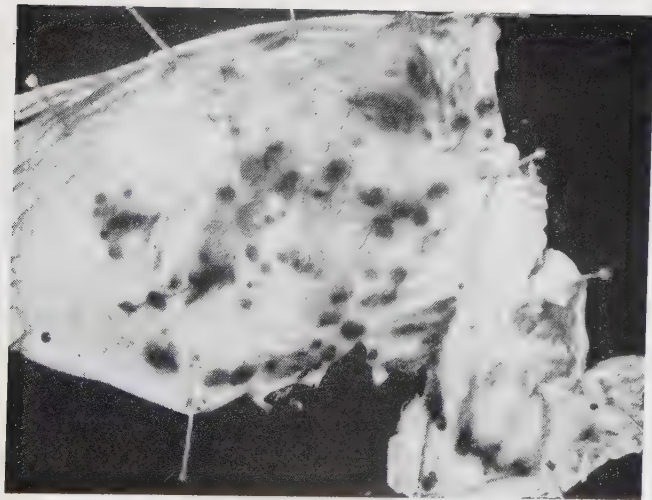


Fig. 3. — Nécrose hémorragique de l'estomac d'un cobaye ayant reçu une solution d'acétate de plomb au voisinage du nerf splanchnique gauche.

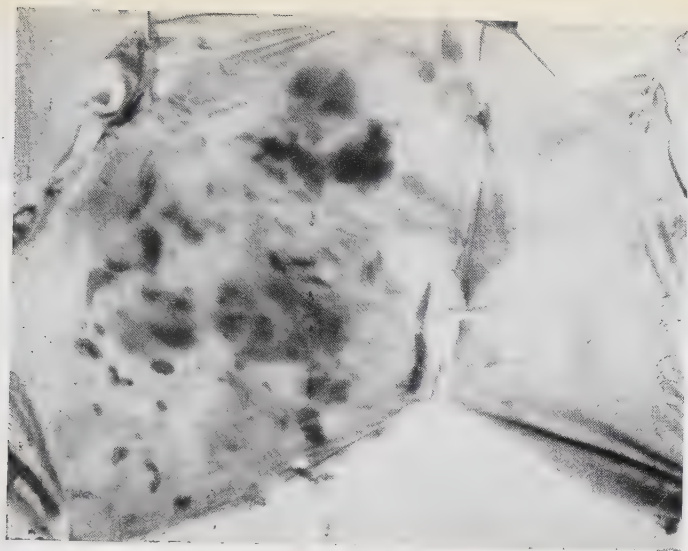


Fig. 4. — Nécrose hémorragique de l'estomac d'un cobaye tuberculeux après injection périsplanchnique de 0 cc. 1 de tuberculine à 1 p. 20. Noter la similitude des lésions hémorragiques avec celles de la figure précédente.

aucune correspondance, mais bien une opposition complète entre le développement d'un état d'allergie et la gravité des lésions intestinales. Bien plus. Le seul fait que, chez des animaux neufs, non préparés, l'inoculation intracardiaque, intra-ganglionnaire ou mieux périsplanchnique de poison éberthien détermine en quelques heures l'apparition de plaques de Peyer tuméfiées, démontre surabondamment leur origine toxique. Ou alors il faudrait également considérer les lésions d'envenimation comme une réaction d'hypersensibilité, puisqu'introduit dans le derme, le venin des Vipéridés détermine une nécrose hémorragique, parfaitement comparable à celle du phénomène de Shwartzman.

*2°) Action de l'antigène méthylique sur le splanch-
nique des cobayes tuberculeux.*

On sait que les matières grasses extraites des corps microbiens ne semblent pas capables de provoquer chez le cobaye tuberculeux une réaction d'hypersensibilité quand elles sont débarrassées de toute trace de protéides. C'est le cas, par exemple, de l'antigène méthylique de C. NÈGRE et A. BOQUET qui peut être injecté par voie sous-cutanée ou intra-péritonéale sans déterminer d'autres modifications qu'une « élévation insignifiante et passagère de la température ». De même, l'insertion intradermique de cet antigène chez les sujets tuberculeux a donné, entre les mains de A. BRETON et G. LEFEBVRE des résultats bien moins

souvent positifs que la cuti-réaction à la tuberculine¹. Il en va tout autrement si l'antigène méthylique est inoculé près du splanchnique :

Cobaye 44/34. — Inoculé avec un liquide céphalo-rachidien de méningite tuberculeuse. Le 16 mai, alors que l'intradermo-réaction pratiquée avec de la tuberculine est positive, et celle pratiquée avec de l'antigène méthylique pur est négative, on injecte autour du splanchnique gauche 0 cc., 2 d'antigène méthylique pur. L'animal meurt dans la nuit et présente à l'autopsie des lésions de nécrose hémorragique de l'estomac.

Ainsi, à la condition de le déposer au contact du splanchnique, l'antigène méthylique se montre capable de provoquer des réactions d'hypersensibilité. Cette nécessité ne traduit-elle pas, une fois de plus, le rôle du système neuro-végétatif dans le déterminisme de ces réactions ?

*
**

Tous les cobayes tuberculisés par voie sous-cutanée et que nous avons éprouvés par une injection périsplanchnique de tuberculine diluée n'ont d'ailleurs pas également réagi. Plus de la moitié cependant ont succombé avec des lésions hémorragiques caractéristiques.

Par contre, un certain nombre d'animaux ont parfaitement supporté l'inoculation d'épreuve : plusieurs ont été éprouvés alors que l'intradermo-réaction à la tuberculine était encore négative; il est alors per-

(1) A. BRETON et G. LEFEBVRE, Cuti-réaction à la tuberculine et intradermo-réaction à l'antigène méthylique, *C. R. Soc. Biol.*, CXVI, p. 198.

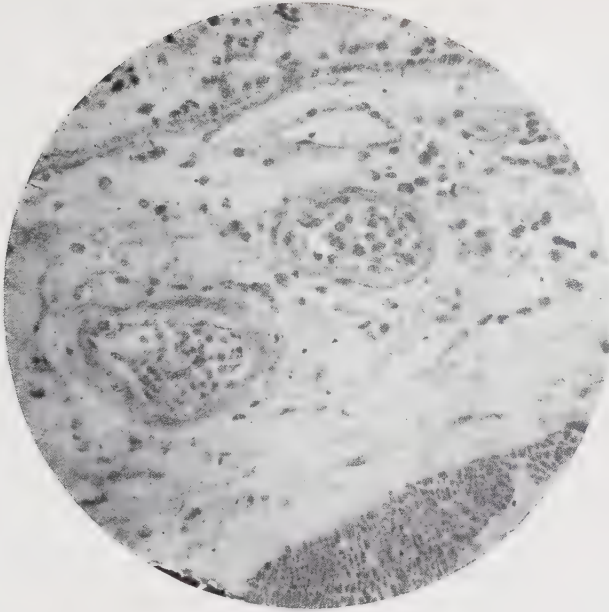


FIG. 5. — Endothéliite d'un capillaire du gros intestin chez un cobaye tuberculeux ayant reçu une injection périssplanchnique de méline.

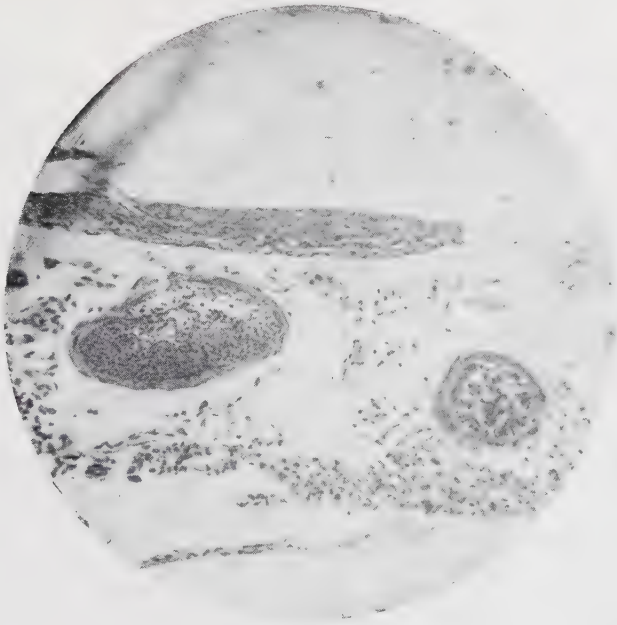


FIG. 6. — Vaisseaux de la sous-muqueuse de l'estomac d'un cobaye mort après injection périssplanchnique d'acétate de plomb. Noter les lésions d'endothéliite identiques à celles de la figure précédente.

mis de supposer que l'échec tient à ce que l'état d'allergie n'avait pas eu le temps de se constituer.

Les autres ayant une intradermo-réaction positive à la tuberculine n'ont présenté aucune lésion à la suite de l'inoculation d'épreuve : l'interprétation de ces échecs nous échappe, mais la susceptibilité individuelle des animaux soumis à l'expérimentation est trop connue pour que de tels résultats puissent beaucoup nous surprendre.

3°) *Action de la tuberculine sur le splanchnique de cobayes tuberculisés par voie gastrique.*

Si l'on veut bien se reporter, plus haut, au protocole de l'expérience pratiquée sur le cobaye 41/76, on remarquera l'importance de la lésion nécrotique de l'estomac, qu'il nous semblait dès lors légitime d'assimiler à un « phénomène de Koch » gastrique.

Aussi, dans le dessein d'obtenir la reproduction d'une telle lésion, avons-nous imaginé d'insérer dans la paroi même de l'estomac du cobaye une émulsion de bacilles de Koch; ceux-ci pourraient déterminer une lésion tuberculeuse locale qui serait susceptible — du moins, nous l'escomptions — de présenter des phénomènes de nécrose hémorragique à la suite de l'inoculation d'épreuve péri splanchnique.

Dans une première série d'expériences, nous avons inoculé le 26 septembre 1934, trois cobayes avec une émulsion de bacilles de Koch provenant d'une culture sur milieu Lowenstein, âgée de 3 mois (B. de

Koch d'origine humaine). Les trois animaux reçurent, dans la paroi de l'estomac, respectivement, les doses de $1/30^e$, $1/40^e$ et $1/200^e$ de milligr. de cette émulsion. Deux intradermo-réactions à la tuberculine à 1 p. 10 faites successivement le 15 octobre, puis le 2 novembre, demeurèrent négatives. Or, l'autopsie des animaux qui succombèrent quelques jours après, montra, non seulement d'importants nodules tuberculeux développés aux points d'inoculation, mais encore des lésions hépatiques considérables. On ne manquera pas de rapprocher ces constatations de celles qui permirent à N. FIESSINGER et BRODIN d'établir la notion importante de l'*anergie hépatique*.

Dans une seconde série d'expériences, trois cobayes reçurent le 14 novembre 1934, $1/200^e$, $1/400^e$ et $1/600^e$ de milligr. d'une émulsion de bacilles de Koch obtenue à partir d'une culture sur milieu Lowenstein, âgée de 1 mois. Éprouvés le 3 décembre par intradermo-réaction à la tuberculine, les 3 animaux eurent une réaction positive. L'un d'eux mourut le 9 décembre; son autopsie montra la présence de nodules tuberculeux au point d'inoculation; le foie et la rate étaient d'aspect normal. Les 2 autres cobayes furent éprouvés par voie périsplanchnique et succombèrent avec d'importantes lésions gastro-intestinales et ganglionnaires.

Voici ces deux observations :

Cobaye 46/25. 420 gr. — Reçoit le 14 novembre $1/600^e$ de milligr. d'une émulsion de bacilles de Koch dans la paroi de l'estomac. Le 3 décembre, intradermo-réaction positive. Le 5 décembre, laparotomie : pas de lésions hépatiques appa-

rentes, estomac et rate d'aspect normal. On injecte au contact du nerf splanchnique gauche $1/10^{\circ}$ de cc. de tuberculine diluée à $1/20$. Aussitôt après l'injection, le gros intestin revêt une teinte lilas, puis, très rapidement, se recouvre de larges ecchymoses. L'intestin grêle est congestionné, ainsi que les ganglions mésentériques. L'animal meurt trois jours après. L'autopsie montre l'aspect hémorragique de l'intestin grêle, du gros intestin et des ganglions. L'urine, recueillie par ponction de la vessie, contient une quantité massive d'albumine.

Cobaye 46/23. 415 gr. — Reçoit le 14 novembre, $1/200^{\circ}$ de milligr. d'une émulsion de bacilles de Koch dans la paroi de l'estomac. Le 3 décembre, l'intradermo-réaction tuberculinique est positive. Le 10 décembre, injection périsplanchnique de 0 cc. 1 de tuberculine diluée à $1/20$. L'animal meurt deux jours après. A l'autopsie, aspect rouge de la face interne de la paroi abdominale. Enorme dilatation de l'estomac; outre les nodules tuberculeux développés au point d'inoculation, il existe de larges placards de nécrose hémorragique sur la face antérieure de l'organe. Aspect congestif du grêle; ecchymoses importantes sur le gros intestin. Tuméfaction hémorragique des ganglions mésentériques. Rate, de volume normal, parsemée de nodules tuberculeux. L'animal est mort anurique.

Ainsi, l'inoculation d'épreuve faite au contact du splanchnique détermina régulièrement des hémorragies gastro-intestinales et une tuméfaction hémorragique des ganglions mésentériques, lorsque les lésions de primo-infection tuberculeuse furent créées dans le territoire même du nerf splanchnique.

4^o) Action de la tuberculine sur le plexus péri-rénal des animaux tuberculeux.

On se souvient des lésions rénales hémorragiques

et nécrotiques qui succèdent à l'inoculation intraveineuse de bacilles de Koch chez les chiens tuberculeux. RIST et LÉON-KINDBERG, à qui nous devons ces constatations, ont également remarqué qu'une telle réinoculation expérimentale peut parfois entraîner des lésions aiguës dans leur évolution, mais curables complètement : de tels faits, nous l'avons dit, sont assimilables aux néphrites hémorragiques passagères observées en clinique chez les tuberculeux.

Si la réinfection par voie circulatoire provoque de telles lésions, ne serait-ce pas en faisant intervenir un mécanisme nerveux du même ordre que celui que nous avons étudié jusqu'à présent ? Le caractère hémorragique et nécrotique des lésions observées sur le rein nous paraissait autoriser une semblable hypothèse.

Dans le but de la vérifier, nous avons pratiqué, chez des cobayes et des lapins tuberculisés, une injection de tuberculine au contact des filets sympathiques qui se rendent au rein en longeant l'artère rénale.

Voici quelques protocoles relatifs à des expériences réalisées sur des *cobayes tuberculeux* :

Cobaye 47/71. — Tuberculisé en novembre 1934 avec 0 mmg, 05 d'une émulsion de bacilles de Koch, injectée sous la peau. Intradermo-réaction à la tuberculine positive. Le 20 février 1935, injection au contact de l'artère rénale gauche de 0 cc., 1 de tuberculine diluée à 1/20. Aussitôt après l'injection, apparition d'un piqueté purpurique sur le gros intestin. Albuminurie légère. Les jours suivants, albuminurie massive jusqu'au 4 mars, puis légère, mais persistante.

Cobaye 47/46. — A reçu le 17 novembre 1934, 0 mmg., 005 de bacilles de Koch sous la peau; intradermo-réaction tuberculinique positive le 6 décembre. Le 6 février 1935, injection au contact de l'artère rénale gauche de 0 cc., 1 de tuberculine à 1 pour 10. Albuminurie immédiate, puis, vingt minutes après l'intervention, *hématurie*. Le lendemain l'hématurie persiste, pour disparaître les jours suivants.

Cobaye 47/25. — Tuberculisé en novembre 1934 avec 0 mmgr., 05 de bacilles de Koch. Le 20 février 1935, injection au contact du plexus péri-rénal gauche, de 0 cc., 1 de tuberculine à 1 pour 20. Une albuminurie modérée est constatée le lendemain et les jours suivants. Mort le 28 février. L'autopsie montre un aspect hémorragique de toute la paroi abdominale. Les plaques de Peyer, les ganglions mésentériques et les testicules sont tuméfiés et hémorragiques. Estomac et reins paraissent normaux.

Ainsi, dans ces trois protocoles — donnés à titre d'exemples — l'on voit que l'injection de tuberculine faite au contact du plexus péri-rénal chez le cobaye tuberculeux a déterminé une albuminurie plus ou moins importante, parfois une hématurie, mais surtout des lésions hémorragiques de multiples viscères, analogues à celles que nous avons obtenues à la suite de l'injection périsplanchnique de tuberculine. Une telle injection peut fort bien d'ailleurs réaliser une albuminurie chez l'animal tuberculeux (voir cobaye 46/25).

Ces expériences n'ont donc pas permis de reproduire un « phénomène de Koch rénal », mais elles ont eu cependant le grand intérêt de nous montrer l'extraordinaire « sensibilité » du sympathique rénal du cobaye à toute irritation. On s'explique ainsi qu'au

cours des injections de tuberculine faites dans les mêmes conditions, chez des animaux témoins, on puisse observer — d'une manière transitoire, il est vrai — une albuminurie légère.

Bien plus, chez le *lapin tuberculeux*, l'inoculation de tuberculine, faite au contact du plexus péri-rénal, détermine une albuminurie et des lésions hémorragiques du rein. Témoin le protocole suivant :

Lapin 66. — 3.500 gr. Inoculé le 7 août 1934 par voie intraveineuse avec 0 milligr., 001 de bacilles de Koch d'une souche bovine Vallée. Le 10 octobre, laparotomie : pas de lésions tuberculeuses nettes; inoculation périclaviculaire de tuberculine, sans résultat. Le 6 février 1935, injection, au contact des filets sympathiques du rein gauche, de 0 cc., 1 de tuberculine à 1 pour 10. Albuminurie. Mort le 10 février. A l'autopsie, pas de lésions gastro-intestinales; *rein gauche nettement hémorragique* (l'étude histologique montre de très grosses infiltrations hémorragiques diffuses).

5°) *Effets de l'injection de tuberculine dans le cordon spermatique des cobayes tuberculeux :*

Le plexus péri-rénal n'est certes pas le seul territoire du système neuro-végétatif qui témoigne d'une telle « irritabilité ». Il suffit, pour s'en convaincre, d'inoculer la tuberculine au contact des filets sympathiques qui cheminent dans le cordon spermatique du cobaye. Alors qu'une telle injection ne détermine, chez l'animal témoin, qu'une légère dilatation des veines mésentériques et une congestion discrète des ganglions mésentériques — tous phénomènes d'ap-

parition immédiate et de durée éphémère — elle réalise chez le cobaye tuberculeux des lésions hémorragiques plus intenses, bien que non persistantes. Voici un protocole justificatif :

Cobaye 10. — 550 gr. Reçoit le 29 décembre, 0 milligr., 01 d'une culture de bacilles de Koch, sous la peau.

Le 27 mars 1935, injection de 0 cc., 1 de tuberculine diluée à 1 pour 20 dans le cordon gauche. Aussitôt après l'inoculation, aspect congestif du gros intestin qui présente bientôt quelques suffusions hémorragiques; les veines mésentériques sont très dilatées; les ganglions du mésentère sont tuméfiés et hémorragiques. Les jours suivants, on n'observe aucun trouble. L'animal meurt le 8 avril; on ne trouve, à l'autopsie, aucune lésion hémorragique.

Notons ici le caractère fugace des altérations vasculaires dont l'apparition n'en est pas moins caractéristique. Plus significatif est le retentissement ganglionnaire consécutif à l'irritation d'un segment du système neuro-végétatif; nous l'avons déjà souligné, et nous aurons maintes fois l'occasion d'y revenir.

*
**

Pour être différentes, les modalités techniques de réinjection n'en aboutissent pas moins à des lésions identiques parce que toujours entre en jeu le même mécanisme que l'on a déclenché par des procédés variables.

6°) *Action de la trichophytine sur le système neuro-végétatif abdominal de cobayes infectés par « Trichophyton gypseum ».*

Poursuivant l'étude du phénomène observé à la suite de l'injection périsplanchnique de tuberculine chez les cobayes tuberculeux, nous avons recherché avec notre ami E. RIVALIER, s'il ne s'agissait pas là d'un phénomène d'ordre très général, et si l'emploi, par exemple, d'un antigène tel que la trichophytine ne conduirait pas aux mêmes constatations.

Ici, les résultats ne sont pas aussi nettement tranchés, parce que chez certains animaux sains, il est possible déjà d'observer des lésions hémorragiques discrètes à la suite de l'injection périsplanchnique d'une solution de trichophytine. En effet, alors que la tuberculine ne détermine aucun trouble quand on l'injecte au contact du splanchnique de cobayes normaux, la trichophytine ne se montre pas toujours aussi inoffensive, comme nous l'avons remarqué au cours de nos expériences de contrôle. Si parfois l'inoculation périsplanchnique de trichophytine ne provoque aucune manifestation morbide chez l'animal neuf, elle entraîne parfois la mort dès le lendemain; le plus souvent, aucune lésion n'est apparente à l'autopsie, parfois il existe un piqueté purpurique sur l'intestin. Dans un cas même, l'animal témoin succomba au 5^e jour qui suivit l'intervention et ses *ganglions mésentériques étaient tuméfiés et de teinte noirâtre*. Il semble que le degré d'ancienneté de la

trichophytine employée ne soit pas étranger à ces accidents : nous les avons observés en effet avec un échantillon préparé depuis peu. D'ailleurs, le bouillon Sabouraud maltosé pur (bouillon peptoné à 1 % et maltosé à 4 %) qui sert à préparer la trichophytine ne provoque aucun trouble quand on l'injecte au contact du splanchnique.

Néanmoins, les lésions hémorragiques observées chez les animaux témoins sont hors de proportion avec celles que présentent les cobayes infectés par *Trichophyton gypseum* ainsi inoculés : ceux-ci succombent plus rapidement avec d'importantes hémorragies gastro-intestinales et l'on retrouve les mêmes lésions d'endothéliite que précédemment.

Témoin le protocole suivant, où l'injection péri-splanchnique de trichophytine fut pratiquée chez un cobaye porteur d'un kérion récent et dont l'intradermo-réaction à la trichophytine était fortement positive :

Cobaye 44/31. — Porteur d'un kérion datant de 16 jours. Le 14 mai 1934, laparotomie qui permet de constater l'état de gravidité de l'animal : injection périsplanchnique de 0 cc, 05 de trichophytine pure. Mort le lendemain. A l'autopsie : placards de nécrose hémorragique de l'estomac ; apoplexie utérine (1).

Par contre, s'il s'agit de kérions anciens après lesquels l'intradermo-réaction trichophytinique est faible

(1) Nous n'insisterons pas sur cette constatation, plusieurs fois renouvelée au cours de nos expériences. Nous avons rappelé que la reproduction expérimentale de l'apoplexie utérine a été réalisée par A. LAPORTE et H. C. PHAM, dans des conditions identiques, par action sur le système neuro-végétatif abdominal.

ou nulle, l'inoculation périsplanchnique reste sans résultat. En voici un exemple :

Cobaye 44/32. — Porteur d'un kériion datant de trois mois. L'intradermo-réaction à la trichophytine est très faiblement positive. Le 14 mai 1934, injection périsplanchnique de 0 cc., 05 de trichophytine pure. Aucun trouble les jours suivants. Mort le 27 mai. A l'autopsie, pas de lésions viscérales.

Nous voyons ainsi que les deux phénomènes marchent de pair : nodule inflammatoire cutané après injection intradermique de trichophytine, nécrose hémorragique de l'estomac après inoculation près du sympathique abdominal. Il en allait exactement de même au cours de nos expériences sur les cobayes tuberculeux. Seule, la sévérité différente des voies d'introduction de l'antigène explique l'intensité variable des lésions. Dès lors, la similitude des altérations histologiques autorise, une fois de plus, à admettre dans leur déterminisme un mécanisme identique.

B. Les effets sur le système neuro-végétatif de l'injection d'antigènes non spécifiques chez les animaux en état d'allergie. — Reproduction de l'hétéro-allergie.

L'hypersensibilité non spécifique des sujets tuberculeux est aujourd'hui un fait bien connu.

Qu'ils soient infectés par le bacille humain, par le

bacille bovin ou par bacille aviaire, les cobayes réagissent par un phénomène de Koch typique à l'inoculation intradermique de l'un ou l'autre de ces trois types bacillaires, et par une papule inflammatoire ou une hyperthermie caractéristique à l'injection intradermique ou sous-cutanée de leurs tubercules (A. BOQUET).

De même, les cobayes tuberculeux — dans un pourcentage très élevé de cas — réagissent à la *mal-léine* comme à la tuberculine (A. BORREL); la lépro-sine et l'extrait d'*Actinomyces* se comportent d'une façon identique (GOUGEROT et WALKER).

Plus récemment, P. BORDET a montré que l'inoculation intradermique d'une suspension dense de *B. coli* tués est suivie chez le cobaye tuberculeux d'une réaction hémorragique et nécrotique, analogue à la réaction tuberculinique. Le *B. proteus* est plus toxique que le *B. coli*, puisque l'injection intraveineuse de filtrat de culture en bouillon de ce microbe engendre chez l'animal tuberculisé des lésions congestives et hémorragiques mortelles.

PEYRER a établi que les tuberculeux avérés, sans trichophytie actuelle ou ancienne, réagissent à la trichophytine comme à la tuberculine¹.

Il était dès lors indiqué de rechercher, en raison même du caractère de ces altérations vasculaires, si, ici encore, elles ne relevaient pas d'une vulnérabi-

(1) Nous ne voulons pas développer davantage la liste déjà longue de ces exemples d'hypersensibilité non spécifique des tuberculeux; celle-ci s'étend d'ailleurs aux protéines, aux peptones, aux sels minéraux, aux substances organiques non protéiques et même aux agents physiques.

lité du système neuro-végétatif acquise au cours de l'infection, et s'exerçant vis-à-vis des antigènes les plus divers.

La réponse est fournie par les protocoles suivants :

Cobaye 46/97. — Reçoit le 17 novembre, sous la peau, 0 milligr., 05 de bacilles de Koch. Le 19 décembre, injection périsplanchnique de 0 cc., 1 de *trichophytine*. Aussitôt après, apparition d'un piqueté hémorragique, puis de larges suffusions sur le gros intestin. Animal en boule, hypothermique, le poil hérissé. Un quart d'heure après l'intervention, albuminurie massive. Mort le 21. A l'autopsie, quelques suffusions hémorragiques sur l'estomac, hémopéritoine. Les ganglions inguinaux sont très tuméfiés et congestionnés.

Cobaye 46/1. — (Tuberculisé avec des crachats bacillifères). Le 5 novembre, injection périsplanchnique de 0 cc., 1 de *trichophytine* pure. Choc considérable; saignement important de la paroi. Mort le surlendemain. A l'autopsie, pas de lésions gastriques, caecum noirâtre; les ganglions mésentériques et inguinaux sont complètement hémorragiques, d'une teinte noire. L'examen histologique d'un des ganglions prélevés montre une dilatation de toutes les veines, une tuméfaction légère des endothéliums artériels avec des exsudats fibrineux.

Cobaye 46/2. — (tuberculisé avec des crachats bacillifères). Le 5 novembre, injection périsplanchnique de 0 cc., 1 de *trichophytine* pure. Choc; saignement de la paroi. Mort le 8 novembre. A l'autopsie, ganglions tuméfiés et hémorragiques.

La *trichophytine* se montre donc capable de réaliser les mêmes lésions que la tuberculine, lorsqu'on l'injecte près du splanchnique des cobayes tuberculeux : tantôt les lésions gastro-intestinales sont aussi caractéristiques, tantôt elles font défaut, mais l'on retrouve d'importantes tuméfactions ganglionnaires

dont le caractère hémorragique est si typique. Une simple différence de degré — que marque, dans nos protocoles, la durée plus longue de la survie — les sépare des réactions obtenues par l'introduction de l'antigène spécifique.

Toutes ces remarques sont valables pour les lésions obtenues, dans les mêmes conditions, à l'aide de la *mélitine*. Témoin le protocole suivant :

Cobaye 47/74. — A reçu le 17 novembre, 0 milligr., 05 de bacilles de Koch sous la peau. Le 6 décembre, intradermo-réaction à la tuberculine positive.

Le 25 mars, injection périsplanchnique de 0 cc., 1 de *mélitine* pure. Mort le 27. L'autopsie montre d'importantes lésions congestives de l'estomac; tout le gros intestin présente une teinte noirâtre due à la confluence des placards hémorragiques; sur l'intestin grêle, on constate de nombreuses plaques de Peyer tuméfiées et congestionnées. Les ganglions inguinaux sont hypertrophiés et hémorragiques. L'urine prélevée par ponction de la vessie contient une quantité massive d'albumine.

L'examen histologique de l'intestin a montré d'importantes lésions *d'endothéliite*. (voir plus haut figure 5).

Ces résultats ne sont pas absolument constants, pas plus que ne le seraient d'ailleurs les réponses fournies par l'injection intradermique des mêmes substances chez le cobaye tuberculeux (parfois l'animal résiste à l'inoculation périsplanchnique d'épreuve; dans un cas, la *mélitine* n'a provoqué qu'un choc violent, et le cobaye est mort le lendemain, sans lésions apparentes).

Tels quels, ils permettent d'affirmer que les phénomènes d'hétéro-allergie sont dus non pas à une

réactivité des « tissus », mais à une « irritabilité » du système neuro-végétatif lentement imprégné par les poisons du bacille tuberculeux, et qui le rend vulnérable à divers antigènes inoffensifs pour un organisme sain.

Ajoutons que la *peptone* injectée au voisinage du splanchnique d'un cobaye tuberculeux n'a provoqué que des lésions éphémères :

Cobaye 46/3. — (tuberculisé avec des crachats bacillifères). Le 12 novembre, injection de 0 cc, 1 de peptone à 5 % au contact du splanchnique gauche. Aussitôt après, apparition de petites taches hémorragiques sur le gros intestin. Les jours suivants, l'animal ne présente aucun trouble apparent.

*
**

C. Effets sur le système neuro-végétatif des injections d'antigène renouvelées chez le cobaye normal. Possibilité de sensibiliser l'animal par cette méthode.

1°) Sensibilisation du cobaye vis-à-vis de la tuberculine :

La plupart des expériences dont nous avons exposé les résultats jusqu'ici ont été faites sur des cobayes tuberculeux et c'est à la sensibilisation développée par l'infection tuberculeuse que nous devons rapporter les lésions hémorragiques provoquées par la brusque perturbation du système neuro-végétatif.

Depuis longtemps, il était admis, en effet, que l'apparition de la sensibilité à la tuberculine est liée à

la présence dans l'organisme de bacilles vivants. « Les travaux de BESSAU ont cependant montré que l'inoculation copieuse de bacilles tués peut créer la sensibilité et permet notamment d'observer une cuti-réaction positive ». (J. BORDET).

L'allergie ainsi déterminée n'est d'ailleurs ni très prononcée, ni très persistante (BOQUET et NÈGRE).

Par contre, il est très difficile de sensibiliser l'animal sain vis-à-vis de la *tuberculine*¹. MARIE et TIF-FENEAU. O. BAIL, ORSINI, etc... n'y sont parvenus qu'en injectant par voie intraveineuse de fortes doses du produit. Même si, à l'exemple de A. BOQUET de C. NÈGRE, on injecte la tuberculine condensée sur des particules de charbon, celles-ci figurant aussi fidèlement que possible les corps microbiens dont le poison émane chez les tuberculeux, le résultat est encore négatif. De tels faits ont même servi d'arguments pour opposer l'allergie tuberculinique aux phénomènes d'anaphylaxie.

Or, si l'on se reporte à certains protocoles précédents où l'on voit une dose très faible de sérum hétérogène — absolument inoffensive par toute autre voie — déterminer la mort de l'animal lorsqu'elle est déposée au contact du splanchnique, on peut se demander si ce mode d'introduction ne permettrait

(1) Nous n'ignorons pas que, d'après des travaux récents, cette sensibilisation deviendrait possible, grâce à certains artifices : K. SIROS, appliquant la méthode de LEHNER et RAJKA, — H. KOCH, en injectant un mélange de tuberculine, de cholestérine, de myricine et d'huile d'olives, — obtiennent chez le cobaye une allergie artificielle vis-à-vis de la tuberculine; I. IWANOFF a sensibilisé les poules saines par une injection sous-cutanée simultanée de tuberculine aviaire et de sérum de porc inactivé.

pas de mettre en évidence, non seulement le pouvoir toxique, mais aussi certaines propriétés antigeniques de protéines diverses que tout autre procédé d'inoculation est incapable de déceler.

Et en effet, si au lieu d'injecter la tuberculine sous la peau ou dans les veines, on la dépose au contact du splanchnique, puis, quelque temps après, on renouvelle une ou deux fois l'injection près du nerf ou dans ses terminaisons, il est possible de reproduire les lésions qu'engendrerait cette substance chez l'animal tuberculeux.

Dans les deux cas suivants où une seule injection de tuberculine fut pratiquée près du splanchnique, les constatations faites à l'autopsie se caractérisèrent par l'hypertrophie des ganglions, exactement comme lorsqu'on dépose près du nerf une quantité très faible de divers poisons :

Cobaye 47/12. — Inoculation périsplanchnique, le 2 janvier, de 0 cc., 1 de tuberculine diluée à 1/10.

Le 4 février, injection dans la paroi de l'estomac de 1/8^e de cc. de tuberculine à 1/10. Mort le 10. A l'autopsie, estomac normal, mais les ganglions mésentériques, iléocaecaux et inguinaux sont très tuméfiés et congestionnés.

Cobaye 47/54. — Inoculation périsplanchnique le 18 février, de 0 cc., 1 de tuberculine diluée à 1/20, au contact du splanchnique gauche. Le 4 mars, injection dans la paroi de l'estomac de 0 cc., 1 de tuberculine à la même dilution. Mort dans la nuit. A l'autopsie : hémopéritoine, ganglions tuméfiés et hémorragiques.

Chez un autre animal soumis à trois injections successives de tuberculine, la dernière détermina des altérations massives du tractus digestif :

Cobaye 47/55. — Le 14 janvier, dépôt de 0 cc., 1 de tuberculine diluée à 1 pour 20 au contact du splanchnique gauche. Le 20 février, injection dans la paroi de l'estomac de 0 cc., 1 de tuberculine à 1 pour 20 à la suite de laquelle l'animal présente un simple amaigrissement.

Le 13 mars, troisième laparotomie et inoculation dans la paroi stomacale de 0 cc., 1 de tuberculine diluée à 1 pour 20. L'animal est trouvé mort le lendemain. A l'autopsie : congestion intense de l'estomac et de l'intestin; tout l'intestin grêle est rempli d'un *liquide hémorragique et son épithélium est entièrement desquamé*; les ganglions mésentériques et inguinaux sont très tuméfiés et gorgés de sang. (voir figures 7 et 8).

On notera dans cette observation l'intensité et l'étendue des lésions hémorragiques qui débordaient de beaucoup le segment de la paroi stomacale où la tuberculine avait été réinoculée. Ici, le tableau était exactement celui que détermine un empoisonnement brutal de tout le système splanchnique, preuve évidente que le phénomène de sensibilisation ainsi obtenu était lié, non pas à une réactivité autonome du tissu mésenchymateux, mais à l'action désormais toxique pour les fibrilles sympathiques de la tuberculine.

Quand on se souvient des lésions engendrées chez le cobaye par l'injection intracardiaque d'endotoxine typhique, et qu'on constate leur similitude avec celles que nous venons de décrire, on ne peut plus douter que la tuberculine — inoffensive, répétons-le, chez l'animal sain — se soit comportée comme un véritable poison chez le cobaye sensibilisé vis-à-vis d'elle.

2°) *Sensibilisation du cobaye vis-à-vis de la trichophytine :*

Le mode de sensibilisation que nous venons d'exposer s'applique aussi bien à la *trichophytine*. En voici un exemple :

Cobaye 47/92. — Reçoit le 20 mars une injection de 0 cc., 1 de trichophytine diluée à 1 pour 10 au contact du splanchnique gauche. Aussitôt après, piqueté ecchymotique sur le gros intestin. Aucun trouble les jours suivants. Le 19 avril, injection dans la paroi de l'estomac de 0 cc., 05 de trichophytine à 1 pour 10. Mort le 23 avril. A l'autopsie, aspect hémorragique du gros intestin; sur l'intestin grêle, on constate de nombreuses plaques de Peyer tuméfiées. Les ganglions mésentériques sont hémorragiques. L'estomac paraît normal. On trouve, dans la plèvre gauche, un épanchement pleural non hémorragique; le poumon gauche a un aspect congestif.

La trichophytine — tout comme la tuberculine — semble donc bien capable de sensibiliser un animal neuf à la condition d'être déposée au contact du splanchnique; vient-on alors, après un délai convenable, à pratiquer une injection seconde dans le territoire viscéral de ce nerf, la perturbation ainsi réalisée dans le système neuro-végétatif abdominal entraîne rapidement d'importantes lésions hémorragiques du tractus digestif et des ganglions.

La remarquable constance des lésions ganglionnaires s'explique d'ailleurs aisément pour qui veut bien admettre la dépendance, de plus en plus évidente, du tissu réticulo-endothélial et du système neuro-végétatif.

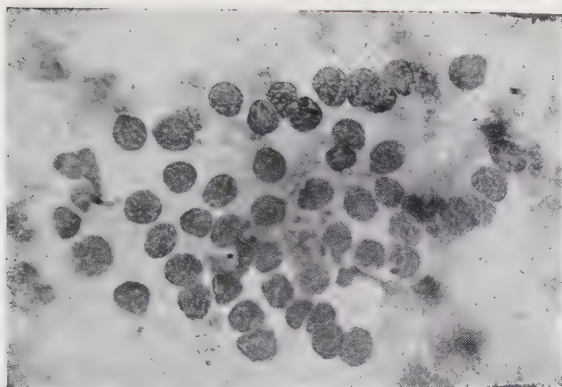


FIG. 7. — Frottis du contenu intestinal d'un cobaye mort après injection intracardiaque d'endotoxine typhique. La préparation est uniquement représentée par un exsudat albumineux coagulé au milieu duquel apparaissent des cellules intestinales desquamées et de nombreux microbes (in Mém. de J. REILLY, E. RIVALIER, C. LAUNAY et V. STEFANESCO, *Ann. Méd.* Avril 1933, p. 396).

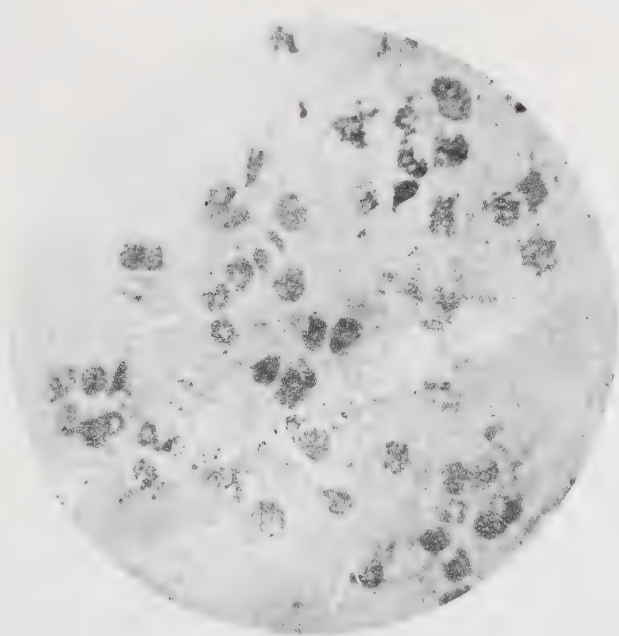


FIG. 8. — Frottis du contenu intestinal d'un cobaye sensibilisé à la tuberculine par voie périssplanchnique et soumis deux mois après à l'injection d'épreuve dans la paroi gastrique avec le même antigène. Noter le même aspect des cellules intestinales desquamées que dans la figure précédente. La similitude avec les lésions produites à l'aide de substances toxiques est frappante.

CHAPITRE IV.

LE ROLE DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF DANS LES PHÉNOMÈNES D'HÉTÉRO-ALLERGIE HÉMORRAGIQUE

Dans notre bref exposé des caractères du phénomène décrit par SHWARTZMAN, nous avons rappelé que cet auteur avait également obtenu la réaction hémorragique dans le rein et le poumon, à la suite de la « préparation » de ces organes.

En outre, certaines expériences de GRIATIA — auxquelles nous faisons allusion, et que nous allons maintenant rapporter — nous avaient amené à soupçonner l'intervention du système neuro-végétatif dans les résultats observés par le bactériologiste belge.

Tout d'abord, ce dernier eut l'idée qu'une généralisation des lésions hémorragiques — dont la possibilité semblait mise en doute par SHWARTZMAN — pourrait cependant être réalisée si l'injection préparante était faite dans les veines au lieu d'être faite sous la peau. Et en effet un lapin qui reçoit deux injections intra-veineuses de filtrat de *B. coli*, la première de 0 cc, 5, la seconde de 1 cc. après un inter-

valle de 24 heures, succombe le lendemain de la réinoculation. A l'autopsie, « il y a du sang dans la cavité péritonéale, des taches hémorragiques sur l'intestin; les reins sont farcis de pétéchies, tandis que les poumons sont constellés de taches hémorragiques circulaires de toutes tailles... Divers ganglions, notamment les ganglions axillaires et leur voisinage sont fortement hémorragiques ainsi que le thymus et la moelle osseuse ».

A quelques détails près, ne retrouve-t-on pas là les principales lésions qui caractérisent l'atteinte brutale du splanchnique, et que nous avons à maintes reprises relatées dans nos protocoles d'expériences ? Il est donc vraisemblable que si la réinoculation intra-veineuse du filtrat microbien produit de telles lésions hémorragiques, c'est à l'intervention du système neuro-végétatif « sensibilisé » par la première injection faite dans les veines qu'elle doit ce privilège.

Une seule injection intra-veineuse de filtrat pur, même massive, ne provoque, chez l'animal neuf, d'autre trouble que de la diarrhée, et si, par la suite, un de ces animaux succombe, on ne trouve nulle part trace de réaction hémorragique (A. GRATIA et R. LINZ).

Le rôle du système nerveux végétatif dans le déterminisme des lésions décrites plus haut apparaît nettement lorsqu'on injecte au contact du splanchnique — comme nous l'avons fait plusieurs fois — une quantité minime de filtrat de *B. coli*. En voici deux exemples :

Cobaye 1. — 370 gr. Le 25 mai 1934, injection intra-cardiaque de 0 cc., 1 de filtrat de colibacille (culture de 6 jours, filtrée sur bougie L3).

Le 26 mai, injection périsplanchnique gauche de 0 cc., 1 du même filtrat dilué au dixième. L'animal est trouvé mort le lendemain. A l'autopsie, gros placard de nécrose hémorragique sur l'estomac; autour de ce placard, large zone congestive, ecchymotique par places, occupant les deux faces de l'estomac, de chaque côté de la grande courbure. L'intestin grêle est congestionné par endroits, ainsi que le colon ascendant. Les poumons, le foie sont congestionnés.

Cobaye 3 bis. — 230 gr. Reçoit, le 29 mai, au contact du splanchnique gauche, 0 cc., 01 de filtrat de *B. coli*.

Trouvé mort le lendemain. A l'autopsie, placard considérable de nécrose hémorragique sur la face postérieure de l'estomac dont la fragilité est devenue telle que sa paroi se rompt lors de l'extériorisation. Autre placard de nécrose, plus petit, sur la face antérieure. Amas lymphoïdes tuméfiés sur le gros intestin. Congestion de l'intestin grêle.

A lire ce dernier protocole, on voit que le filtrat de *B. coli* est susceptible d'engendrer les lésions de nécrose hémorragique, si on le dépose au contact du splanchnique, sans qu'une préparation de l'animal soit nécessaire.

D'autre part, A. GRATIA et R. LINZ, ayant greffé des jeunes cobayes avec des fragments de liposarcome, pratiquèrent une injection intra-tumorale de 0 cc, 3 de filtrat de *B. coli*. Ces animaux, soumis vingt-quatre heures plus tard à une réinoculation intra-veineuse ou intra-péritonéale avec 1 cc. du même filtrat succombèrent dans un délai plus ou moins bref; lorsque la mort survint rapidement, on trouva une réaction hémorragique très intense s'étendant à

une large portion de la tumeur « qui à ce niveau présente l'aspect d'un caillot contrastant avec la blancheur de la portion restée normale ». Chez les animaux qui ne succombèrent qu'après plusieurs semaines, on remarquait « à l'endroit où devait avoir eu lieu la réaction hémorragique, un foyer de nécrose avec même une véritable liquéfaction des tissus, mais autour de ce foyer nécrotique la tumeur avait continué à proliférer vers la périphérie. Entre la partie nécrosée et la partie normale existait une zone de réaction hémorragique dans laquelle l'examen microscopique révélait une remarquable prolifération vasculaire ». Les auteurs belges ont donc obtenu une réaction de Schwartzman dans un sarcome de cobaye à l'aide de filtrat microbien.

Bien plus, ils furent amenés à penser, au cours de leurs intéressantes recherches, que le phénomène de Sanarelli et de Schwartzman — dont la parenté avec l'anaphylaxie leur semblait évidente — devait être « l'expression accidentelle de quelque mécanisme d'immunité précoce encore inconnu et devrait donc pouvoir se retrouver au cours des infections ». Dans le but de vérifier cette « anticipation », ils essayèrent de remplacer l'injection préparante d'un filtrat microbien artificiellement produit à l'étuve par l'inoculation d'une infection typique.

De multiples expériences démontrèrent le bien-fondé de l'hypothèse de GRATIA et LINZ. Le charbon, la vaccine mettent en œuvre, dès le début de leur

évolution, les facteurs du phénomène de Shwartzman : ainsi, à la suite de la production expérimentale de l'œdème charbonneux dans la peau du lapin, l'injection intra-veineuse de filtrat de *B. coli* entraîne la mort de l'animal avec une réaction hémorragique non seulement au niveau de la lésion charbonneuse, mais encore au niveau d'un ganglion inguinal et d'un ganglion axillaire qui avaient déjà été infectés.

L'emploi de la *testiculo-vaccine* donna des résultats encore plus remarquables : une émulsion stérile du produit de broyage d'un testicule de lapin inoculé avec une testiculo-vaccine est injectée dans le testicule de trois lapins de 2 kgrs. « Lorsque les testicules inoculés sont en pleine évolution vaccinale, nous injectons aux 3 lapins 1 cc. de filtrat de *B. coli*. Les 3 lapins succombent le lendemain et le surlendemain. A l'autopsie, on constate que le testicule inoculé a violemment réagi. Il en sort une sérosité sanglante de teinte violacée tandis que lui-même a l'aspect d'un gros caillot. Cette réaction hémorragique remonte le long du cordon, se disperse sur la vessie et sur le cordon de l'autre testicule, envahit la séreuse du gros intestin et va jusqu'à l'épiploon qui est couvert de caillots, tandis que la cavité péritonéale est remplie de sang. Les ganglions inguinaux et mésentériques sont aussi fortement hémorragiques, ainsi que le thymus, et, chez un des lapins, le poumon. Des lapins témoins inoculés de la même façon, mais non injectés de filtrat dans les veines, sont morts vers

« le quatrième ou cinquième jour ou ont été sacrifiés. Ils ne présentent que de la réaction inflammatoire du testicule, du cordon et du péritoine, « sans aucune manifestation hémorragique » ¹.

Et GRATIA et LINZ déduisent de cette expérience que « l'infection vaccinale du testicule à l'aide du virus vaccinal pur met en jeu les facteurs de la réaction « de SHWARTZMAN d'une façon tout à fait remarquable. »

Nous avons tenu à reproduire tout au long le protocole de cette importante expérience, car elle nous semble apporter un argument de poids à notre thèse. L'importance, la diffusion des lésions hémorragiques qui frappent l'intestin, l'épiploon, le péritoine, le testicule, etc... témoignent avec éloquence de l'intoxication du système splachnique, et tout nous porte à croire que les « facteurs du phénomène de SHWARTZMAN » — invoqués par GRATIA — dépendent singulièrement des perturbations du système neuro-végétatif.

Il n'est donc pas surprenant que l'injection intra-veineuse de filtrat de *B. coli* pratiquée chez des animaux préalablement inoculés dans le cerveau soit avec de la neuro-vaccine ou avec un virus rabique, ait régulièrement engendré des lésions hémorragiques du tractus digestif, de l'épiploon, des ganglions, sans jamais produire d'hémorragies dans le névraxe. Voici, en effet, le résumé de quelques expériences de A. GRATIA :

(1) C'est nous qui soulignons ces constatations importantes.

— à des lapins soumis à l'inoculation intra-cérébrale de *neuro-vaccine*, on injecte 1 cc. de filtrat de *B. coli* dans les veines : les animaux succombent sans présenter de lésion hémorragique ni du cerveau, ni de la moelle, mais on trouve chez eux des taches hémorragiques sur la paroi de l'estomac et de l'intestin; de plus, les ganglions inguinaux et axillaires, les glandes salivaires sont fortement hémorragiques;

— pratiquée à la suite de l'inoculation intra-cérébrale de *virus rabique fixe*, l'injection intra-veineuse de *B. coli* provoque, chez le lapin, des lésions hémorragiques très intenses au niveau des divers segments de l'intestin, au niveau de l'estomac et de l'épiploon. Par contre, aucune lésion hémorragique du névraxe.

Constater, avec GRATIA, que dans le phénomène de SHWARTZMAN les lésions hémorragiques de la peau s'accompagnent souvent d'importantes lésions viscérales, surtout intestinales (comme dans le phénomène de SANARELLI), c'est évidemment établir une fois de plus l'identité de ces deux réactions. Bien plus, c'est aussi consentir à admettre qu'un mécanisme univoque intervienne dans leur reproduction. En outre, le fait que, dans l'anaphylaxie, les organes particulièrement sujets aux réactions hémorragiques soient précisément ceux dont nous venons d'observer l'atteinte, plaide également en faveur de la parenté qui unit ces divers phénomènes.

*
**

Nos recherches personnelles sur la reproduction

expérimentale des lésions d'anaphylaxie locale ou générale, sur la sensibilisation de l'animal neuf vis-à-vis de la tuberculine ou de la trichophytine, venant à la suite des constatations de GRATIA qui reproduit des lésions hémorragiques plus ou moins diffuses en préparant la peau, une tumeur ou un organe à l'aide d'un filtrat microbien ou d'une infection définie, nous ont amené à faire intervenir dans tous les cas le rôle du système neuro-végétatif.

Ne serait-il pas possible, dès lors, d'obtenir des lésions identiques d'hétéro-allergie hémorragique en préparant un organe déterminé avec une substance protéinique, puis en irritant le splanchnique ou les filets sympathiques correspondant à cet organe, à l'aide de la même substance ou d'un courant faradique ? Aboutir à de tels résultats, c'est vérifier le bien fondé de notre hypothèse d'après laquelle l'action désormais toxique de l'injection déchainante (filtrat de *B. coli* dans les expériences de GRATIA) ne s'exerce que par l'intermédiaire du système neuro-végétatif irrité.

Comme on va le voir, nos expériences, réalisées surtout chez le cobaye, apportent à cette conception une pleine justification.

Voici le programme que nous avons suivi :

1°) préparation de l'animal par injection intracardiaque d'un filtrat microbien, puis injection d'épreuve avec le même antigène, par voie périsplanchnique;

2°) préparation de la paroi stomacale du cobaye

à l'aide de peptone, puis dépôt de la même substance au contact du splanchnique;

3°) injection intra-testiculaire de peptone ou de tuberculine, puis « irritation » des nerfs sympathiques du cordon spermatique à l'aide de la substance homologue ou d'un courant faradique;

4°) inversement, excitation électrique du cordon spermatique, puis inoculation intra-testiculaire de peptone.

Nous avons été amené à choisir ces deux organes (estomac et testicule) d'une part, en raison de la sensibilité plus grande des cobayes tuberculeux infectés par voie gastrique à l'inoculation secondaire d'épreuve périsplanchnique de tuberculine, d'autre part, à cause de l'importance des lésions hémorragiques observées par GRATIA quand il inocula la testiculo-vaccine aux lapins et qu'il leur injecta ensuite le filtrat de *B. coli*.

A) Action du filtrat streptococcique sur le système splanchnique des cobayes préparés par voie intra-cardiaque avec l'antigène homologue.

Alors que le cobaye neuf succombe après l'injection périsplanchnique d'un filtrat de streptocoque non scarlatineux¹, mais sans aucune lésion apparente, l'animal sensibilisé à l'aide de la même substance, par voie intra-cardiaque, meurt avec d'importantes lésions hémorragiques. Témoin le protocole suivant :

(1) Culture en bouillon, âgée de sept jours et filtrée sur bougie L3.

Cobaye 44/65. — 450 gr. Le 29 mai 1934, injection intracardiaque de 0 cc., 1 de filtrat streptococcique.

Le 30 mai, injection, au contact du splanchnique gauche de 0 cc., 1 du même filtrat non dilué. L'animal meurt dans la nuit. A l'autopsie, important placard de nécrose hémorragique sur la grosse tubérosité de l'estomac. Sur l'intestin grêle, nombreuses plaques de Peyer tuméfiées et hémorragiques. Apoplexie pulmonaire, surtout marquée au lobe inférieur gauche. Aspect pâle et jaunâtre du foie. La vessie renferme des urines fortement albumineuses.

B) Effets de la peptone sur le système neuro-végétatif abdominal des cobayes préparés par injection de la même substance dans la paroi gastrique :

On pouvait se demander si la préparation d'un des segments du territoire viscéral du splanchnique ne faciliterait pas la production des phénomènes d'allergie hémorragique. Dans ce but, nous avons eu recours à l'injection d'une solution de peptone à 3 % dans la paroi antérieure de l'estomac du cobaye. Puis, après un délai variant de 2 à 4 jours, l'animal ainsi préparé était éprouvé par une injection péri-splanchnique d'une faible quantité de solution de peptone à 1 %. A une telle dilution, la peptone ne détermine aucune lésion hémorragique¹ sur le cobaye neuf, quand on l'inocule par cette voie. Mais

(1) Par contre, il est intéressant de signaler qu'en injectant au contact du splanchnique du cobaye une solution de peptone à 10 %, nous avons pu déterminer d'importantes lésions de nécrose hémorragique de l'estomac, allant même jusqu'à l'ulcération. Des constatations identiques ont d'ailleurs été faites, à l'aide d'autres substances (poisons minéraux ou toxines microbiennes) par nos amis R. LAPLANE et H. BROCARD. *C. R. Soc. Biol.*, 6 juillet 1935.

elle se montre singulièrement toxique chez le sujet préparé. L'observation suivante en témoigne :

Cobaye 45/44. — Reçoit le 20 mai, 0 cc., 1 d'eau peptonée à 3 %, dans la paroi gastrique. Le 22 mai, nouvelle laparotomie : aucune lésion locale sur l'estomac. Injection, près du splanchnique gauche, de 0 cc., 1 d'eau peptonée à 1 %. Aussitôt après l'injection, congestion intense de l'intestin grêle, placards hémorragiques sur le gros intestin. L'animal meurt le 24 mai. A l'autopsie, aucune lésion apparente de l'estomac; importants placards de nécrose hémorragique sur le gros intestin; les ganglions mésentériques sont tuméfiés et hémorragiques; nombreuses plaques de Peyer turgescentes sur l'intestin grêle. Epiploon congestif. Apoplexie de la corne utérine gauche; à l'ouverture de l'œuf, on trouve un gros caillot.

Le tableau de l'empoisonnement brutal du système splanchnique est réalisé là presque au complet : hémorragies intestinales, tuméfaction hémorragique des formations lymphoïdes et même apoplexie utérine. Que les lésions gastriques fassent défaut, le fait n'est pas pour nous surprendre; nous l'avions déjà observé lorsque nous opérions sur des cobayes tuberculisés par voie gastrique et soumis secondairement à l'injection périsplanchnique d'épreuve par la tuberculine (cobaye 46/25, par exemple) — ou lorsque nous procédions à la sensibilisation des cobayes par inoculation d'antigène au contact du système neurovégétatif abdominal (cobaye 47/54).

Ajoutons d'ailleurs que les lésions engendrées par la réinoculation périsplanchnique de peptone ne sont pas toujours aussi nettes. Dans le cas suivant, où l'intervalle de 4 jours qui sépare les deux injections fut

peut-être excessif, nous n'avons constaté qu'un hémopéritoine et de l'albuminurie :

Cobaye 45/59. — Le 8 juin, injection dans la paroi gastrique de 0 cc, 1 de peptone à 3 %. Le 12 juin, inoculation périsplanchnique, à gauche, de 0 cc., 1 de peptone à 1 %. Aussitôt après, aspect congestif et tuméfaction des ganglions mésentériques. Le 14 juin, l'animal est trouvé mort. A l'autopsie, liquide hémorragique dans le péritoine. Pas de lésions viscérales apparentes. Albuminurie.

C) Effets de l'injection intra-testiculaire de peptone ou de tuberculine, suivie de l'inoculation de la substance homologue dans le cordon spermatique :

On se souvient de la remarquable expérience de A. GRATIA et R. LINZ qui, inoculant la testiculo-vaccine au lapin par voie intra-testiculaire obtinrent des lésions hémorragiques diffuses du testicule, de l'intestin, des ganglions, etc., à la suite de l'injection d'épreuve par le filtrat de *B. coli*.

Nous avons retrouvé dans le tableau décrit par ces auteurs tous les signes de l'atteinte brutale du système splachnique.

Or, il est possible de reproduire des lésions identiques en injectant directement la peptone au contact des filets sympathiques contenus dans le cordon spermatique, à la condition expresse d'opérer cette injection chez un animal soumis au préalable à l'inoculation intra-testiculaire de la même substance.

En effet, l'injection de 0 cc. 1 de peptone à 2 % dans le cordon spermatique n'entraîne aucun trou-

ble apparent. Vient-on par contre à la pratiquer chez l'animal préparé, celui-ci succombe en 24 ou 48 heures avec des lésions hémorragiques considérables.

Voici une observation démonstrative :

Cobaye 45/28. — Le 7 mai, injection de 0 cc. 1 de peptone à 2 % dans le testicule gauche.

Le 8 mai, injection de 0 cc., 1 de peptone à 2 % dans le cordon spermatique gauche. Aussitôt après, aspect congestif de l'intestin grêle; tuméfaction des plaques de Peyer, puis apparition d'ecchymoses diffuses sur le gros intestin. Le ganglion iléo-caecal prend une teinte violacée. Fermeture de la paroi; on constate, vers la fin de l'intervention, que le gros intestin est très rouge.

L'animal meurt le 10 mai. A l'autopsie, *le testicule gauche est très hémorragique et forme un véritable caillot*; placards de nécrose hémorragique sur l'estomac et sur le caecum. Les ganglions sont tuméfiés et hémorragiques. L'examen histologique du caecum montre des dilatations vasculaires considérables, un œdème important et des infiltrats de polynucléaires dans la couche musculieuse.

La peptone n'est pas la seule substance capable d'engendrer de telles lésions. Des résultats du même ordre ont été obtenus — un peu auparavant d'ailleurs — à l'aide de tuberculine.

Nous préparions une série de cobayes par injection intra-testiculaire de tuberculine, puis — après un intervalle de 2 à 7 jours — nous inoculions la tuberculine au contact des filets sympathiques du cordon spermatique correspondant.

Voici deux protocoles justificatifs :

Cobaye 45/6. — Le 1^{er} avril, injection de 1/15^e de cc. de tuberculine diluée à 1/10, dans le testicule gauche. Le

3 avril, injection de 0 cc., 1 de tuberculine diluée à 1 pour 20 dans le cordon spermatique gauche. Immédiatement après l'inoculation, on observe une tuméfaction des plaques de Peyer, des ganglions mésentériques (qui prennent une teinte violacée), des formations lymphoïdes de l'intestin; congestion de l'intestin grêle; ecchymoses diffuses du gros intestin. Toutes ces altérations se développent littéralement sous les yeux en l'espace de deux ou trois minutes. Fermeture de la paroi. Les urines, émises après l'intervention, contiennent une quantité massive d'albumine. L'animal est trouvé mort le lendemain, et l'autopsie montre les lésions qui viennent d'être décrites.

On ne saurait fournir de plus bel exemple de la dépendance étroite qui unit système neuro-végétatif et appareil lymphatique : l'irritation du premier détermine immédiatement des modifications importantes du second.

Cobaye 45/13. — Reçoit le 1^{er} avril 0 cc., 05 de tuberculine diluée à 1/10 dans le testicule gauche.

Le 8 avril, injection, dans le cordon spermatique gauche, de 0 cc., 1 de tuberculine diluée à 1 pour 20. Aussitôt après, les plaques de Peyer, les amas lymphoïdes du gros intestin, les ganglions mésentériques se tuméfient. L'intestin grêle semble déjà contenir du sang. Au bout de deux minutes environ, apparition de larges suffusions hémorragiques sur le gros intestin. Fermeture de la paroi. Pas d'albuminurie immédiate. L'animal meurt le 27 avril. A l'autopsie, reins très congestionnés; albuminurie massive. Pas d'autres lésions.

Ainsi, des altérations hémorragiques aussi importantes de l'intestin et des ganglions peuvent fort bien disparaître. Mais le mécanisme qui préside à leur apparition est toujours identique, en dépit de leur caractère parfois éphémère.

Cobaye 45/12. — Reçoit le 8 avril 0 cc. 1 de tuberculine diluée à 1/10 dans le testicule gauche.

Le 10 avril, on injecte, dans le cordon spermatique gauche, 0 cc. 1 de tuberculine diluée à 1 p. 20. Aussitôt après, aspect très congestif du grêle, tuméfaction des ganglions mésentériques qui prennent une teinte lie-de-vin. Mort le 15 avril. A l'autopsie, *nombreuses plaques de Peyer tuméfiées et hémorragiques* (voir figures 9 et 10), ganglions iléo-cæcaux tuméfiés et d'aspect noirâtre. Epididyme gauche hémorragique. Hémorragies dans les capsules surrénales. Placards jaunâtres à la surface du foie. Les vésicules séminales sont très distendues. Aspect carminé des poumons qui présentent, à la coupe, de nombreux foyers hémorragiques.

A la lecture de ces trois derniers protocoles, on retrouve dans leur ensemble les lésions de l'allergie hémorragique telles qu'elles ont été décrites par GRATIA et LINZ.

Point n'est besoin d'ajouter que l'injection préparante intra-testiculaire, isolée, non plus que la seule inoculation de tuberculine dans le cordon, ne sont capables de déterminer les mêmes lésions hémorragiques.

Cependant, l'irritation primitive des filets sympathiques par la tuberculine se traduit — chez l'animal non préparé — par une légère dilatation des veines mésentériques, une congestion discrète des ganglions mésentériques (d'ailleurs inconstante) — tous phénomènes d'apparition immédiate et de durée éphémère, comme nous l'avons déjà signalé plus haut. Dans certains cas, cependant, l'injection détermine un certain degré de fragilité des capillaires, car quelques placards hémorragiques peuvent apparaître sur le

gros intestin. Mais jamais l'animal ne succombe à la suite de cette seule injection.

D) Effets de l'injection intra-testiculaire de peptone suivie de l'électrisation faradique du cordon spermatique :

On pouvait se demander si une excitation électrique des filets sympathiques ne remplacerait pas efficacement, chez l'animal préparé, l'inoculation « déchaînante » de la substance homologue. A cet effet, nous avons procédé de la façon suivante : l'animal en expérience (cobaye ou lapin) était inoculé par voie testiculaire; puis, le lendemain ou le surlendemain, on procédait à une électrisation faradique de 30' à 1 minute — unique ou répétée — du cordon spermatique, à l'aide de la bobine de DU BOIS-REYMOND.

Nous n'avons guère reproduit ainsi de lésions hémorragiques importantes, contrairement à notre attente. Voici d'ailleurs deux protocoles :

Cobaye 45/81. — Reçoit le 1^{er} juillet, 0 cc. 1 de peptone à 3 % dans le testicule gauche. Le 3 juillet, laparotomie : le testicule inoculé paraît normal. On procède alors à l'électrisation faradique du cordon gauche, pris en masse, pendant 30". Pas de changement d'aspect du testicule gauche. L'intestin se congestionne légèrement. Aucun trouble les jours suivants.

Lapin B 40. — Le 15 juillet, injection dans le testicule gauche de 0 cc. 3 de peptone à 3 %. Le 17 juillet, électrisation faradique du cordon gauche, pendant une minute et à deux reprises consécutives. Les jours suivants, albuminurie

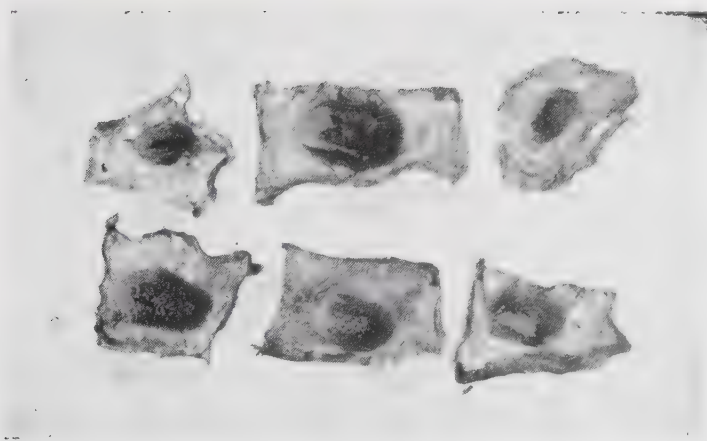


FIG. 9. — Tuméfaction hémorragique des plaques de Peyer, obtenue chez un cobaye ayant reçu une injection périsplanchnique de sulfate de nickel. (in Mém. *Ann. Méd.*, Avril 1935, p. 339).

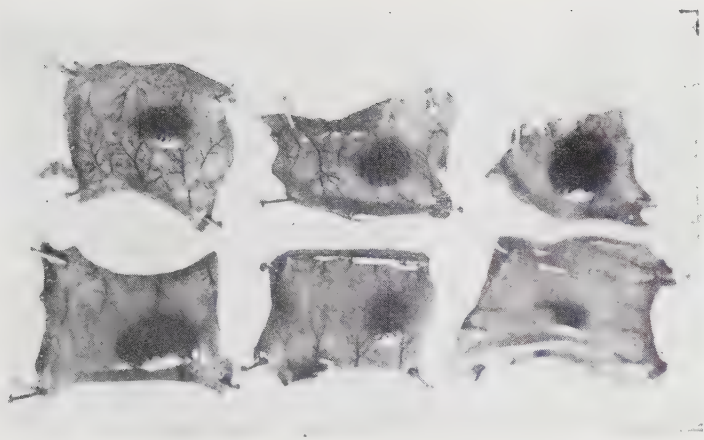


FIG. 10. — Plaques de Peyer tuméfiées et hémorragiques chez un cobaye ayant reçu une injection intratesticulaire de tuberculine, puis 2 jours après, le même antigène dans le cordon spermatique. Noter la similitude de ces lésions avec celles qui sont reproduites sur la figure précédente.

intermittente. L'animal meurt le 22 juillet. A l'autopsie, le testicule gauche est un peu congestif; aspect rosé de l'intestin grêle. *Dilatation énorme de l'estomac* (voir figure 11) sans lésions hémorragiques.

Cette dernière constatation mérite de nous retenir quelque peu. Elle rappelle singulièrement certains cas de *dilatation aiguë post-opératoire de l'estomac*, dont l'étude fut récemment reprise par notre collègue J. ROUSSET¹.

Parmi les multiples facteurs invoqués pour expliquer ces accidents, le rôle du système nerveux est l'un des plus vraisemblables. Pour NIEDEN, le déséquilibre vago-sympathique entraîne une prédisposition à la dilatation aiguë qui se produirait grâce à une paralysie du vague et des « nerfs intra-muraux » de l'estomac. Bien plus, on a pu réaliser expérimentalement cette dilatation gastrique par l'énervation de l'estomac, — par la section des deux pneumogastriques, des deux splanchniques, — par l'électrisation ou l'irritation du plexus solaire.

On conçoit dès lors que l'excitation électrique à laquelle nous avons soumis les éléments nerveux du cordon spermatique ait permis, par un phénomène de répercussivité, la survenue d'une énorme dilatation gastrique. D'ailleurs, la coexistence — dans l'observation de J. ROUSSET — d'une perforation gastrique, rend encore plus vraisemblable l'intervention d'un facteur nerveux.

(1) J. ROUSSET. Dilatation aiguë post-opératoire de l'estomac, compliquée de perforation. *Presse Méd.*, 29 septembre 1934.

E) Effets de l'électrisation faradique du cordon spermatique suivie de l'injection de peptone dans le testicule correspondant :

Lorsque les filets sympathiques contenus dans le cordon sont soumis à une électrisation faradique prolongée, on constate l'apparition assez rapide d'altérations intestinales et ganglionnaires non durables. Témoignons le protocole suivant :

Cobaye 45/79. — Le 1^{er} juillet, électrisation faradique du cordon gauche, trois fois de suite, pendant 30" chaque fois. A la fin de l'électrisation, les ganglions mésentériques sont tuméfiés et prennent une teinte rouge sombre; l'intestin grêle est très congestif. Tuméfaction des plaques de Peyer; placards hémorragiques sur le gros intestin. Aucun trouble les jours suivants.

Il n'y a là rien qui doive nous surprendre, puisque nous savons qu'une électrisation faradique prolongée appliquée sur le splanchnique détermine les mêmes lésions qu'un poison minéral, une toxine microbienne ou un alcaloïde.

Au contraire, une faradisation de plus courte durée n'engendre qu'une légère congestion de l'intestin grêle. L'idée nous est venue que, pour être peu apparentes, les modifications entraînées par cette perturbation des fibres neuro-végétatives permettraient néanmoins à l'inoculation de peptone faite ensuite dans le testicule, d'exercer quelque action toxique. Cette hypothèse trouve sa justification dans le protocole suivant, pris à titre d'exemple :

Cobaye 45/73. — Le 24 juin, électrisation faradique du

cordon gauche, pendant 30". Aussitôt après, aspect congestif du testicule gauche. Vingt minutes après l'électrisation, on injecte dans ce testicule 0 cc. 1 de peptone à 3 %. L'animal meurt le 26 juin. A l'autopsie, le testicule gauche est le siège d'une *nécrose hémorragique* à sa partie supérieure (voir figure 12). Placards hémorragiques confluents sur le gros intestin, donnant à cet organe un aspect noirâtre. L'intestin grêle semble normal. Petites ponctuations hémorragiques sur la face postérieure de l'estomac. Albuminurie.

Si l'on compare ce dernier protocole à celui qui est relatif au *cobaye* 45/28, on trouve, dans les deux cas, des lésions de nécrose hémorragique du testicule et des placards hémorragiques du gros intestin. Ces lésions identiques ont été obtenues par des procédés différents; en définitive, dans un cas comme dans l'autre, la sensibilisation du système neuro-végétatif semble bien indispensable — qu'elle soit réalisée directement par irritation des filets nerveux, ou indirectement par la préparation de l'organe.

*
**

Les infarctus viscéraux expérimentaux :

Ces dernières expériences n'évoquent-elles pas immédiatement les intéressantes recherches récemment exposées par MM. R. GRÉGOIRE et R. COUVELAIRE, et concernant les infarctus viscéraux expérimentaux ?

Ces auteurs se sont attachés à l'étude expérimentale de la pancréatite hémorragique, de l'infarctus de l'intestin, de l'apoplexie utéro-tubo-ovarienne, de la

thrombose du testicule et ils ont très justement souligné la parenté qui unit ces diverses affections.

A propos des infarctus intestinaux « inexplicables » — où il n'y a pas d'oblitération des vaisseaux mésentériques ou de leurs branches — M. GRÉGOIRE déclare : « L'infarctus inexplicable est à notre sens la manifestation localisée d'un choc anaphylactique grave... Non seulement, l'infarctus *inexplicable* présente les signes (douleurs, vomissements, chute de la pression), mais dans les cas qui survivent, il en présente encore la guérison immédiate. Ce retour subit à l'état normal, Ch. RICHET l'a vu nettement chez le chien, ARTHUS l'a vu chez le lapin, KRAUSS et DOERR chez le cobaye. Oserai-je ajouter que je crois bien l'avoir vu chez l'homme ?... Le malade guérit ou meurt suivant l'intensité du choc, le degré et l'ancienneté de l'infarctissement... Envisagé sous cet angle, l'infarctus « inexplicable » de l'intestin n'est probablement qu'une variété d'un mal anaphylactique qui peut toucher tous les viscères abdominaux. Certains infarctus de l'utérus, des trompes, des ovaires, du pancréas, du testicule en montrent les autres aspects » ¹.

Pour vérifier cette hypothèse, MM. GRÉGOIRE et R. COUVELAIRE ont sensibilisé des chiens et des cobayes au moyen d'un sérum hétérogène; trois semaines plus tard, ils pratiquèrent une injection déclenchante au niveau de l'organe en expérience (pancréas, intestin, utérus, testicule) sous anesthésie locale.

(1) R. GRÉGOIRE. Infarctus de l'intestin. *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, 1934, n° 35, p. 1394.



FIG. 11. — Dilatation considérable de l'estomac consécutive, chez un lapin, à l'injection intratesticulaire de peptone suivie 2 jours après de l'excitation faradique du cordon spermatique correspondant.



FIG. 12. — Lésions viscérales provoquées chez le cobaye par l'électrisation du cordon gauche, suivie de l'injection de peptone dans le testicule correspondant. Noter l'aspect hémorragique du testicule gauche et du gros intestin.

Dans un grand nombre de cas, après des phénomènes généraux parfois mortels, des phénomènes locaux apparurent (congestion, hémorragies diffuses de l'organe atteint). « Un choc d'intolérance, disent-ils, réalisé suivant la même technique sur des organes différents produit une lésion toujours la même qui est une apoplexie plus ou moins grave de l'organe lésé. »

Faisant alors état des travaux de A. LAPORTE et H. C. PHAM (*loc. cit.*), R. GRÉGOIRE et R. COUVELAIRE sont conduits à considérer que la pancréatite hémorragique, l'infarctus intestinal, l'apoplexie utéro-tubaire, la thrombose testiculaire « relèvent alors d'une « cause identique qui est l'atteinte du système nerveux végétatif par un poison endogène ou exogène. « C'est la résultante d'un choc anaphylactoïde, comme « dirait LUMIÈRE, en un mot d'un choc d'intolérance » ¹.

Nous ne développerons pas davantage les conclusions de ces expérimentateurs, nous proposant nous-même, avec nos amis E. RIVALIER et H. C. PHAM d'exposer ultérieurement cette importante question. Qu'il nous suffise de rappeler quelle confirmation précise nos expériences précédentes apportent à l'hypothèse du Professeur GRÉGOIRE. Cependant, nous ne croyons pas comme lui que ces divers infarctus viscéraux doivent être considérés comme le résultat unique d'un choc anaphylactique.

(1) R. GRÉGOIRE et R. COUVELAIRE. *Les Echos de la Médecine*, 1^{er} déc. 1935.

Certes, on les obtient avec netteté dans l'anaphylaxie et nous avons souligné ce point dès le début de notre travail. Ils caractérisent de même les réactions allergiques violentes. Mais on les provoque aussi aisément par l'injection périsplanchnique de substances toxiques diverses¹ ou par la faradisation prolongée du sympathique abdominal.

En définitive, comme nous l'écrivions un peu plus haut, la *sensibilisation du système neuro-végétatif* semble bien indispensable — qu'elle soit réalisée directement par irritation des filets nerveux ou indirectement par la préparation de l'organe. Nous n'en voulons pour preuve que l'expérience suivante, encore inédite, réalisée par nos amis A. COMPAGNON et H. DU BUI :

Chien 22. — Le 26 juin 1935, injection dans le ganglion étoilé gauche de 1/10^e de cc. d'une suspension de poudre de lycopode. Trouvé mort le 29. A l'autopsie, hémopéritoine; pancréas entièrement hémorragique; suffusions hémorragiques sur l'intestin. Infiltration hémorragique de l'épiploon.

Concluons donc que la parenté évidente qu'offrent entre eux un grand nombre d'infarctus viscéraux résulte d'une même intervention dans leur déterminisme : celle du système neuro-végétatif.

(1) M. AMBLINE, dans son rapport sur l'Infarctus du Mésentère (XLIV^e Congrès de l'Assoc. franç. de Chir. Paris, Oct. 1935) reconnaît que dans la pathogénie de cette affection, le rôle du système nerveux entéro-mésentérique est important.

TROISIÈME PARTIE

LE ROLE DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF DANS LES RÉACTIONS HYPERERGIQUES

Nous avons envisagé jusqu'ici les termes les plus achevés de l'allergie, ceux qui déterminent de la nécrose hémorragique, des lésions d'endothéliite, et dont les conséquences, en pathologie humaine, sont évidemment des plus fâcheuses.

Mais il était à se demander si, à un moindre degré, et déterminant, non plus des lésions anatomiques, mais des modifications du dynamisme cellulaire, les réactions allergiques ne pourraient pas exercer une influence favorable.

Ainsi amené à reprendre l'étude des réactions hyperergiques et à envisager leur importance en matière d'immunité, nous ne devons pas tarder à retrouver, là encore, l'intervention du système neuro-végétatif.

Lorsque nous avons exposé les caractères histologiques du phénomène d'ARTHUS, nous avons rappelé que leur étude avait permis à GERLACH de préciser les données morphologiques caractérisant l'« inflammation anaphylactique » ou mieux « hyperergique ».

L'inflammation hyperergique a été considérée par RÖSSLE en 1923, puis par GERLACH, deux ans plus tard, comme une réaction anaphylactique locale liée à la présence d'anticorps dans la cellule elle-même.

Elément autonome, la cellule mésenchymateuse posséderait également l'autonomie de ses réactions pathologiques. Or, une notion importante découle de toutes les expériences que nous avons rapportées jusqu'ici : c'est *l'étroite dépendance du système neuro-végétatif et du tissu mésenchymateux* : toute perturbation du premier se traduit invariablement, nous l'avons déjà fait remarquer, par des altérations de ce tissu. N'était-ce pas déjà une raison importante pour mettre en doute son autonomie ? Bien plus, nous nous proposons maintenant de démontrer, par l'exposé d'une série toute différente d'expériences, que si l'inflammation hyperergique joue un rôle dans le développement de certaines maladies infectieuses, c'est grâce à l'intervention du système nerveux végétatif. A titre d'exemple concret, nous allons étudier les *formes larvées de la fièvre typhoïde*.

*
**

Au cours de recherches poursuivies en collaboration¹, nous avons en effet étudié la *reproduction expérimentale des formes larvées de l'infection éberthienne*.

(1) J. REILLY, E. RIVALIER, A. COMPAGNON, H. C. PHAM, E. FRIEDMANN et H. DU BUIT. *Annales de Médecine*, t. 39, n° 2, Février 1936.

L'existence de ces formes larvées explique la résistance dont font preuve certains individus vis-à-vis de l'infection éberthienne; elle pose également de nombreux problèmes, clinique, bactériologique et surtout *physio-pathologique*. A n'envisager que ce dernier, il était intéressant d'établir le siège du processus infectieux, ses modalités évolutives et *la raison de sa limitation*. C'est là un point essentiel : c'est en l'étudiant que nous verrons se manifester le rôle du système neuro-végétatif.

Avant d'aborder cette étude — et sans entrer dans les détails qui sont exposés dans des mémoires récents (*loc. cit.*) — il nous semble indispensable d'indiquer brièvement les considérations qui furent à son origine.

Les formes liminaires de la fièvre typhoïde sont connues depuis longtemps des cliniciens; et si certains médecins se sont refusé à classer leurs manifestations, souvent très discrètes, dans le cadre de la dothiéntérie, en raison de la carence des méthodes d'exploration bactériologiques, on ne saurait cependant négliger les constatations des épidémiologistes pour qui la parenté de leurs aspects cliniques et des dothiéntéries authentiques est hors de doute. *En réalité, ces fièvres typhoïdes, dites latentes, ou plus fâcheusement apyrétiques nous apparaissent comme des fièvres typhoïdes qui ne dépassent pas le stade d'incubation*. Ce ne sont pas des formes dégradées de l'infection éberthienne, mais des *manifestations avortées* au cours desquelles les microbes.

après s'être multipliés dans leurs foyers électifs, ne peuvent achever leur progression.

Quels sont ces foyers électifs ? Sous quelles influences le cheminement des germes est-il interrompu ? Tels sont les deux problèmes qui, dès lors, se posaient.

Or, des recherches antérieures de J. REILLY et de ses collaborateurs sur la période d'incubation de la dothiéntérie, il résulte qu'une telle phase correspond à la *multiplication des microbes dans les ganglions du mésentère* et à un ensemencement de tous les relais lymphatiques. On peut fort bien concevoir que l'infection éberthienne puisse ne point dépasser ce stade d'*adénoïdite*, une réaction de l'organisme intervenant à temps pour interdire aux bacilles l'accès du torrent circulatoire.

Du moment qu'en raison de sa bénignité même, une telle infection éberthienne larvée ne peut donner lieu, chez l'homme, à aucun contrôle anatomique, c'est à la seule expérimentation de recourir pour vérifier le siège et préciser le déterminisme d'un processus morbide aussi discret.

I. REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE DES INFECTIONS ÉBERTHIENNES OU PARATYPHIQUES LARVÉES. L'ADÉNO-LYMPHITE PURE :¹

(1) Bien que ces recherches aient porté sur plusieurs espèces animales (singe, lapin, cobaye), nous ne retiendrons surtout ici que les protocoles relatifs à l'expérimentation sur le lapin, qui permet en particulier de préciser le mécanisme des réactions hyperergiques.

On sait que le lapin est fort réceptif vis-à-vis du bacille paratyphique B. Vient-on à inoculer à cet animal un échantillon d'un tel germe, isolé depuis plusieurs années, et dont la virulence ait diminué au point que la souris puisse sans dommage en supporter sous la peau l'injection de 0 cc., 3 d'une culture en bouillon, on détermine une adénoïdite pure :

Lapin C 32 et C 34. — Reçoivent, le 13 mars, dans un ganglion mésentérique 1/30^e de cc. d'une culture de b. paratyphiques B avirulents pour la souris. La température prise chaque jour demeure normale après cette intervention, et l'état général excellent. Le 31 mars, on pratique une laparotomie. Les deux ganglions inoculés sont encore très tuméfiés, et leur culture fournit de nombreuses colonies de bacilles paratyphiques. Aucune autre adénopathie.

Malgré leur faible pouvoir pathogène, les germes injectés ont donc persisté fort longtemps dans le ganglion inoculé.

Il n'en va pas autrement si l'on utilise un germe — tel le bacille d'Eberth — vis-à-vis duquel le lapin témoigne d'une *résistance naturelle*. Témoin le protocole suivant :

Le 3 février, on injecte dans un ganglion mésentérique 1/40^e de cc. d'un échantillon de bacilles typhiques isolés d'une dothiénentérie mortelle. Aucun symptôme les jours suivants, aucune élévation thermique appréciable. Deux hémo-cultures faites le 6 et le 8 restent négatives. Le 10, une nouvelle laparotomie montre que le ganglion inoculé est notablement augmenté de volume; la culture du suc ganglionnaire qui en est prélevé donne de nombreuses colonies de bacilles d'Eberth. L'ensemencement d'un autre ganglion situé près du précédent demeure par contre stérile.

C'est bien là un exemple d'une infection adénoïdienne strictement cantonnée au territoire inoculé et qui ne s'extériorise par aucun symptôme clinique. Elle représente l'homologue de la période d'incubation observée lorsqu'on injecte dans un ganglion méésentérique une très faible quantité de bacilles paratyphiques virulents, mais à cette différence près que, ne dépassant pas ce stade, elle en affecte le caractère de latence.

Si la pénurie de symptômes cliniques est assez remarquable au cours de ces infections ganglionnaires frustes, l'inconstance des résultats fournis par le séro-diagnostic n'est pas moins grande, et il importe de retenir que l'adénoïdite typhique ou paratyphique — premier stade de la dothiéntérie expérimentale — peut n'être suivie d'aucun stigmaté sérologique.

II. LE RÔLE DES INFECTIONS TYPHO-PARATYPHIQUES LARVÉES DANS L'IMMUNITÉ SPONTANÉE :

Dans son *Traité des Maladies Epidémiques*, A. KELSCH admettait que la résistance dont font preuve à leur maturité, les habitants des villes, tient à ce que, durant leur adolescence, ils se sont « typhisés » à petite dose et d'une manière insensible.

« Que d'embarras gastriques, que de bronchites fébriles qui correspondent à des fièvres typhoïdes avortées » ¹. De telles maladies bénignes créent une

(1) A. KELSCH. *Traité des Maladies Epidémiques*, t. I, p. 372, Paris, Doin, 1894.

immunité temporaire que de nouvelles atteintes aussi légères viendront renforcer.

Pour vérifier l'assertion de KELSCH, il restait à démontrer que ces adénoïdites typho-paratyphiques, si discrètes soient-elles, réalisent une véritable vaccination naturelle et sont capables de prémunir contre des microbes infiniment plus virulents.

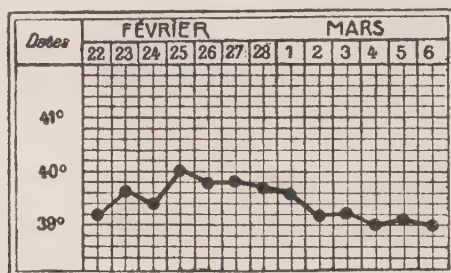
Le choix fut fait, pour l'inoculation d'épreuve, d'un bacille paratyphique B extrêmement pathogène puisque, introduit à l'état d'unité dans un ganglion mésentérique du lapin ou le ganglion iléo-caecal du cobaye, il tue ces animaux en quelques jours. Or, on sait *qu'aucun procédé de vaccination locale ou générale ne permet de protéger entièrement le cobaye contre l'inoculation intra-ganglionnaire d'un tel échantillon.*

Dix cobayes furent donc inoculés avec un bacille paratyphique B peu pathogène, puis deux à cinq semaines plus tard avec une dose jusqu'à mille fois mortelle de bacilles paratyphiques B virulents. Une seule fois, l'animal succomba dans les mêmes délais que le témoin; sept fois, la survie moyenne, par rapport au témoin, fut de 5 jours. Dans deux cas enfin, la guérison fut obtenue. Voici la courbe thermique et le protocole de l'une de ces observations :

Cobaye 99/57. — Le 22 février 1933, a été inoculé dans le ganglion iléo-cæcal avec une souche de bacilles paratyphiques B avirulente. L'animal, à la suite de cette intervention, présente une fébricule caractéristique (voir courbe I).

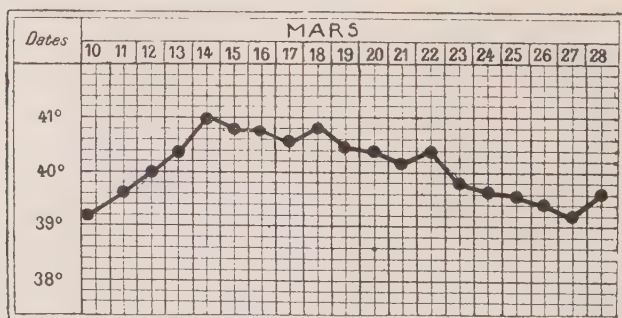
Le 10 mars, nouvelle laparotomie et réinjection dans le même ganglion de *mille* doses mortelles de bacilles paraty-

phiques qui, chez un sujet témoin, entraînent la mort en 4 jours. La température s'élève graduellement et durant 8 jours se maintient entre 40° et 41° (voir courbe II); malgré cette hyperthermie, le cobaye conserve un bon état général;



COURBE I.

il reste vif, garde l'appétit et présente simplement un certain degré d'amaigrissement. Guérison sans incident. Un séro-diagnostic pratiqué le 24 avril est positif à 1 p. 20 vis-à-vis du germe homologue.



COURBE II.

Ainsi donc, l'injection dans le ganglion iléo-caecal d'une faible dose de bacilles vivants, mais avirulents, est capable d'enrayer le cours inéluctablement mortel de la maladie expérimentale.

*
**

Toutes ces constatations confirment l'opinion des épidémiologistes et établissent comment une infection larvée est susceptible de retarder ou de modifier l'évolution d'une fièvre paratyphoïde constamment mortelle.

Il ne faudrait pas croire cependant que si l'introduction de l'antigène homologue dans les ganglions lymphatiques a permis de modifier l'infection engendrée par le dépôt *in situ* de bacilles virulents, c'est parce que les cellules réticulo-endothéliales impressionnées par ce premier contact ont acquis une *réactivité autonome*. Une telle conclusion fort logique pour qui admet la doctrine de l'immunité locale, ne peut cependant être soutenue comme le démontre une expérience très simple : si les cellules réticulo-endothéliales sont réellement douées d'une « personnalité immunitaire » — comme le soutient A. BESREDKA — il suffira de greffer à un animal neuf ¹ un fragment de tissu lymphatique provenant d'un animal immunisé, puis après prise du greffon, d'inoculer celui-ci; la marche de l'infection devra être enrayée. Il n'en est rien, ainsi qu'en témoignent les protocoles suivants :

Exp. I. — Le 6 juin 1933, on inocule dans un ganglion mésentérique d'un chat 0 cc. 2 d'une culture de bacilles paratyphiques B virulents; l'animal, à la suite de cette interven-

(1) Une telle expérience peut être réalisée facilement chez le chat qui possède de volumineuses masses lymphatiques dans le mésentère.

tion, présente le tableau habituel de la dothiéntérie expérimentale et guérit après une maladie qui dura 11 jours. Le 9 octobre, on prélève un fragment de ganglion inoculé 4 mois auparavant, et le greffon dont les dimensions atteignent environ 2 cent. sur 2 cent. est inséré dans un ganglion mésentérique du chat 4 bis. Suture en bourse du péritoine.

Le 8 novembre, nouvelle laparotomie qui montre que la greffe a parfaitement pris. En son centre, on injecte 0 cc. 1 d'une culture de bacilles paratyphiques B virulents. Dès le lendemain, l'animal est malade; une hémoculture pratiquée ce jour montre que le sang renferme 50 germes par cc. Sacrifié le 17. L'autopsie montre que tous les ganglions mésentériques sont tuméfiés et renferment des germes.

Exp. II. — Le 18 septembre, on inocule dans un ganglion mésentérique du chat 2, 0 cc. 2 d'une culture de bacilles paratyphiques B virulents; l'animal présente les jours suivants de la fièvre, de la torpeur, de l'inappétence, mais est complètement rétabli à partir du 8 octobre. Le 16 octobre, on le sacrifie. Un fragment du ganglion précédemment inoculé est prélevé et inséré dans un gros ganglion mésentérique du chat 6. Suture en bourse du péritoine.

Le 15 novembre, on s'assure que le greffon a pris, et on l'inocule en son centre avec 0 cc. 1 d'une culture de bacilles paratyphiques B. Dès le lendemain, la température s'élève, elle atteint 40°5 le 18; finalement, l'animal succombe le 20.

Ainsi, l'inoculation en plein greffon de bacilles paratyphiques B n'a en rien modifié l'évolution de la maladie expérimentale. Aucun retard dans le développement de la septicémie, aucune atténuation des symptômes morbides n'ont permis de surprendre l'existence — même discrète — d'une propriété réactionnelle acquise par les cellules provenant d'un organisme immun, et leur « personnalité immunitaire » s'avérait nulle.

Une telle constatation — qui n'autorise guère à attribuer au tissu réticulé une immunité propre — n'est point pour nous surprendre.

A maintes reprises, au cours des expériences que nous avons rapportées dans les premières parties de ce travail, nous avons eu l'occasion de souligner la dépendance du tissu réticulo-endothélial et du système neuro-végétatif. Le premier ne possède point d'autonomie, et sans doute, dans les expériences précédentes, la greffe a-t-elle intercepté les connexions vasculaires *et surtout nerveuses* qui se dissimulent derrière tout élément cellulaire.

Dès lors, n'est-on pas en droit de se demander si la réactivité ultérieure du tissu réticulé devant le microbe agresseur ne traduit point une réponse des voies de conduction plus hautes vers lesquelles fut acheminé, après désintégration, l'antigène microbien préalablement déposé dans ce tissu ? C'est précisément ce que vont établir les expériences suivantes.

III. IMPOSSIBILITÉ DE REPRODUIRE CHEZ LE LAPIN UNE INFECTION PARATYPHIQUE LARVÉE PAR L'INOCULATION INTRA-GANGLIONNAIRE DE GERMES VIRULENTS APRÈS VACCINATION LOCALE OU GÉNÉRALE :

Si l'on veut, par l'expérimentation, reproduire aussi fidèlement que possible, l'éventualité réalisée pour l'espèce humaine et qu'avait retenue A. KELSCH, il importe de tenter l'obtention d'infections éberthiennes larvées, non plus à l'aide de microbes très

faiblement pathogènes, mais *avec une dose minime de bacilles virulents*. KELSCH n'écrivait-il pas : « les uns prennent une forte dose de l'agent infectieux et contractent une maladie grave ou mortelle, les autres n'en absorbent qu'une quantité minime et en éprouvent seulement une indisposition insignifiante » ¹.

Or si de telles formes larvées peuvent être obtenues chez certaines espèces animales (Simiens inférieurs, chat, cobaye) par l'injection dans un ganglion mésentérique de quelques unités microbiennes virulentes, elles sont irréalisables chez le lapin par le même procédé, avec le bacille paratyphique B.

On devait dès lors rechercher quels artifices permettraient à l'organisme de *limiter l'infection à son foyer adénoïdien*.

Contrairement à ce que nous avons observé précédemment chez le cobaye, il est impossible, par le dépôt préalable dans le ganglion mésentérique de bacilles vivants avirulents, d'augmenter la résistance du lapin lors de l'inoculation d'épreuve. Témoin le protocole suivant :

Le 13 janvier, on injecte dans le ganglion mésentérique des lapins C 8 et C 9, 1/20^e de cc. d'une émulsion de bacilles paratyphiques B avirulents renfermant 1 milliard de germes par cc. Le 30, les deux animaux sont éprouvés par inoculation, au même endroit, de 1/100.000.000^e de cc. d'une culture virulente de bacilles paratyphiques B. Mort le 9 février.

L'injection plusieurs fois répétée — par voie sous-cutanée ou intraveineuse — d'endotoxine paraty-

(1) KELSCH. *Loc. cit.*

phique formolée (dont des expériences antérieures ont cependant montré la haute valeur immunisante) n'empêcha point les animaux ainsi vaccinés de se comporter comme les témoins lors de l'inoculation d'épreuve. En voici deux exemples :

Lapin C 84. — Reçoit du 20 octobre au 1^{er} décembre, en 5 injections sous-cutanées, la quantité globale de 20 cc. d'endotoxine paratyphique B formolée, préparée avec l'échantillon microbien qui servira pour l'inoculation d'épreuve. Le 8 décembre, alors que le pouvoir agglutinant du sérum est de 1 p. 3000, on injecte dans le ganglion mésentérique 1/200.000.000^e de cc. de bacilles paratyphiques B virulents. Dès le 12, la température s'élève à 40°6. Mort le 15 en pleine septicémie.

Lapin C 86. — Reçoit du 20 octobre au 1^{er} décembre, en 5 injections 9 cc. d'endotoxine paratyphique B formolée, dans la veine de l'oreille (même échantillon que précédemment). Le 8 décembre, alors que le pouvoir agglutinant du sérum est de 1 pour 5.000, on inocule dans le ganglion mésentérique 1/200.000.000^e de cc. de bacilles paratyphiques B virulents. Le 13, la température atteint 40°8. Mort le 16.

D'une longue succession d'échecs, il importe de retenir, non point que la vaccination typho-paratyphique peut se montrer inefficace, mais *qu'il existe certains échantillons de bacilles paratyphiques doués d'un tel pouvoir pathogène qu'aucun mode local ou général de vaccination spécifique ne peut ni prémunir l'organisme du lapin contre leur atteinte, ni, l'infection déclarée, en modifier le cours.*

IV. ESSAIS D'OBTENTION CHEZ LE LAPIN D'UNE INFECTION PARATYPHIQUE LARVÉE PAR PRODUCTION D'UN CHOC LOCAL AVANT L'INOCULATION INTRA-GANGLIONNAIRE DE MICROBES VIRULENTS :

Devant l'insuccès des tentatives précédentes, il était dès lors à se demander si la provocation préalable d'une réaction inflammatoire dans le ganglion secondairement inoculé ne permettrait pas, sinon la destruction immédiate des germes, du moins l'édification d'une barrière défensive qui s'opposerait à leur dissémination.

De toutes les substances irritantes utilisées — poudre de lycopode, émulsion dense de tapioca, solution concentrée de peptone — seule la dernière permet, et *dans la moitié des cas* seulement, de protéger les animaux qui, sans cet artifice, eussent fatalement succombé. Voici deux protocoles justificatifs :

Lapin C 55. — Le 29 mai, on injecte à 14 h. 45 dans le ganglion mésentérique, 1/20^e de cc. d'une solution de peptone à 10 %. A 17 h. 25, nouvelle laparotomie : le ganglion est tuméfié et présente une teinte hémorragique; inoculation à son intérieur de 1/20.000.000^e de cc. de bacilles paratypiques B. Les jours suivants, l'animal demeure en bon état, mais sa température oscille entre 39°5 et 40°. Le 9 juin, on pratique une laparotomie pour vérifier l'état du ganglion; celui-ci a repris ses dimensions normales et l'ensemencement du suc ganglionnaire est stérile.

Lapin C 56. — Témoin. Inoculation le 29 mai, dans le ganglion mésentérique de 1/20.000.000^e de cc. de culture de bacilles paratypiques B. Le 4 mai, ascension thermique à 41°5. Mort le 5 en pleine septicémie.

Remarquons que la proportion des succès obtenus grâce à cette méthode est fort élevée puisque *durant les trois années où un tel échantillon fut utilisé, pas un animal — sur plus de 150 mis en expérience — n'a résisté à l'injection dans le ganglion d'une dose de culture égale au milliardième de cc.*

On pouvait penser *a priori* que, chez le cobaye, la même méthode de prévention aboutirait à des phénomènes aussi favorables. Il n'en est rien. Bien au contraire, *non seulement l'injection intra-ganglionnaire d'une solution concentrée de peptone ne protège pas le cobaye contre l'inoculation d'épreuve pratiquée deux heures plus tard, mais elle hâte la généralisation septicémique et précipite l'issue fatale qui survient dès le lendemain.*

On s'explique cependant une évolution aussi imprévue par les constatations nécropsiques qui montrent une tuméfaction hémorragique très marquée du ganglion et du caecum : l'extrême sensibilité du cobaye à la peptone aboutit en effet à une effraction vasculaire étendue qui permet d'emblée la dissémination infectieuse.

Nous saisissons là, dans toute sa netteté, un fait d'une importance capitale et dont nous désirons dès maintenant, souligner tout l'intérêt : l'intensité différente des réactions locales suscitées par une même substance — dans des organismes différents — commande l'évolution même de l'infection paratyphique. Le choc peptonique détermine-t-il une simple « réaction » des cellules mésenchymateuses, son action,

favorable, aboutit à la localisation du processus infectieux; provoque-t-il au contraire, parce qu'il est plus violent, des altérations des endothéliums vasculaires, son influence est défavorable, et, dès lors, on assiste à la diffusion immédiate du processus inflammatoire.

V. L'OBTENTION RÉGULIÈRE CHEZ LE LAPIN D'UNE INFECTION PARATYPHIQUE LARVÉE PAR EXCITATION ÉLECTRIQUE DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF APRÈS INOCULATION INTRA-GANGLIONNAIRE DE MICROBES VIRULENTS.

Si la peptone, injectée dans le ganglion, provoque une réactivité, d'ailleurs variable, des cellules mésenchymateuses, ne serait-ce point en « irritant » les fibrilles sympathiques avec lesquelles elles sont en connexion ?

Les expériences que nous avons rapportées dans les premières parties de ce travail plaident en faveur d'une telle hypothèse; la participation du système neuro-végétatif dans les troubles vasculaires (que la peptone est capable de provoquer localement), dans les manifestations générales du choc peptonique a été démontrée précédemment; l'étroite dépendance du tissu réticulé et du système neuro-végétatif est aussi à retenir.

Afin de vérifier si une excitation nerveuse faite à distance permet d'obtenir ce que l'injection de peptone *in situ* parvient à réaliser, il n'est qu'à procéder à la faradisation des nerfs splanchniques après ino-

culatation intra-ganglionnaire de bacilles virulents; les travaux de L. CAMUS et de E. GLEY ont établi depuis longtemps leur rôle dans l'innervation des lymphatiques abdominaux.

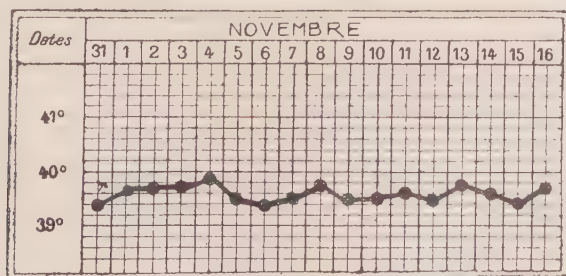
Or, il suffit de faire passer un courant faradique faible durant un temps très court dans le tronc du splanchnique gauche pour protéger le lapin contre l'inoculation intra-ganglionnaire de bacilles paratyphiques *B virulents*, pratiquée quelques minutes plus tôt. Voici deux protocoles justificatifs :

Lapin C 89. — Le 30 octobre, on inocule dans le ganglion mésentérique 1/200.000.000^e de cc. de bacilles paratyphiques B. Dix minutes plus tard, mise à nu du nerf splanchnique gauche; on le charge sur une électrode et l'on fait passer pendant 10" un courant d'induction faible (l'appareil choisi est le chariot de Du Bois Reymond petit modèle, l'index de la bobine induite étant placé au chiffre 4).

L'animal reste en bonne santé et sa température demeure normale (voir courbe III) (alors qu'un sujet témoin succombe le 10 novembre).

Le 9 novembre, nouvelle laparotomie : on prélève le suc ganglionnaire dont l'ensemencement demeure stérile.

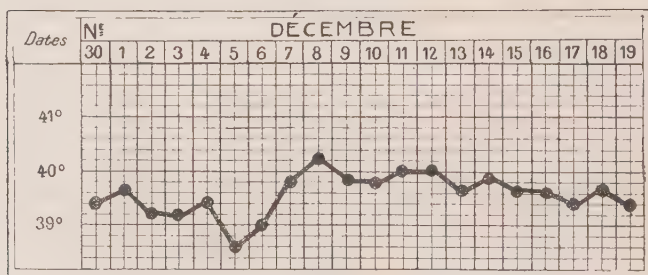
Le 24 novembre, le séro-diagnostic pratiqué avec l'échantillon homologue est complètement négatif.



COURBE III.

Le 29 novembre, nouvelle laparotomie. On pratique une seconde inoculation d'épreuve dans le ganglion mésentérique. Survie de l'animal qui présente seulement pendant 6 jours une légère élévation thermique (voir courbe IV).

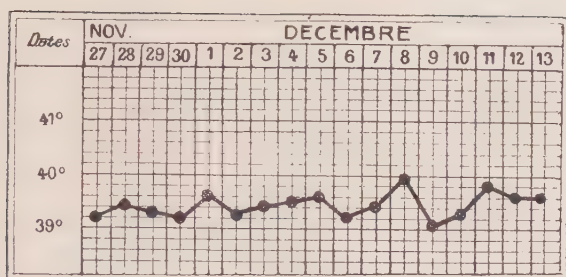
On remarquera que la première injection virulente, suivie de l'excitation du nerf splanchnique, avait déterminé chez cet animal un état dit « réfractaire » du ganglion lors d'une nouvelle inoculation d'épreuve. Il n'en est pourtant pas toujours ainsi, témoin le protocole suivant :



COURBE IV.

Lapin 3. — Le 27 novembre, injection dans un ganglion *mésocolique* de 1/200.000.000^e de cc. de bacilles paratyphiques B virulents, suivie de l'électrisation du nerf splanchnique durant 10". L'animal ne présente aucun trouble (voir courbe V), alors qu'un sujet témoin qui a reçu la seule injection ganglionnaire succombe le 4 décembre.

Le 5 janvier 1934, on éprouve le lapin par inoculation dans le même ganglion, de la même dose de bacilles paratyphiques B. Mort le 12.



COURBE V.

Si les divers protocoles — dont nous nous bornons à donner deux exemples — diffèrent sur la constitution ultérieure d'un état « réfractaire », ils sont tous d'accord sur un fait essentiel : *la survie des animaux chaque fois que l'inoculation virulente est suivie à bref délai de la faradisation du splanchnique. Il s'agit là d'un phénomène que l'on reproduit régulièrement, et dont le caractère de constance, si rare en biologie, mérite d'être souligné.* Phénomène d'autant plus remarquable que, répétons-le, aucune méthode de vaccination spécifique locale ou générale, n'a permis, même une seule fois, d'obtenir ce résultat.

Expériences de contrôle :

Nous n'allons exposer ici que les résultats des nombreuses recherches complémentaires auxquelles donna lieu l'expérimentation précédente :

1°) *la faradisation du nerf splanchnique permet régulièrement la survie de l'animal, tant que la culture injectée ne dépasse pas le un dix-millionième*

de cc., soit approximativement le nombre de 400 germes microbiens; au delà de ce chiffre, les résultats sont inconstants. Rappelons que la souche employée tue le lapin « à l'unité », soit environ au quatre-milliardième de cc.

2°) la *faradisation du pédicule vasculo-nerveux sus-jacent* conduit aux mêmes constatations que l'excitation électrique portant sur le tronc même du nerf splanchnique;

3°) la *simple excitation mécanique du nerf splanchnique* (traction du nerf) exerce la même influence que la faradisation sur le développement de l'infection ganglionnaire;

4°) la *section du splanchnique* donne des résultats discordants; ce procédé entrave parfois le processus infectieux, alors que chez d'autres animaux, l'évolution n'est nullement modifiée;

5°) la *faradisation du sympathique cervical* pratiquée aussitôt après l'inoculation de bacilles dans le ganglion mésentérique ne donne que des résultats négatifs;

6°) il en est de même pour le *pneumogastrique gauche* dont l'excitation électrique n'exerce, en règle, aucune action d'arrêt sur l'infection ganglionnaire.

On possède donc dans la faradisation du nerf splanchnique non seulement une méthode sûre mais un procédé actuellement unique permettant de mettre régulièrement à l'abri l'animal contre le développement et la généralisation de l'infection ganglionnaire.

Il ne faudrait pas croire que l'électrisation du sympathique abdominal confère au tissu réticulé le pouvoir de détruire en un délai extrêmement bref les germes qui y furent incorporés; une telle hypothèse, si elle se vérifiait, nous interdirait de parler d'infections éberthiennes ou paratyphiques larvées expérimentales qui supposent, en effet, le maintien des germes pendant un certain temps à l'intérieur des ganglions où ils ont été déposés.

Mais il n'en est rien, les germes demeurent vivants plusieurs jours après l'électrisation. Les expériences suivantes en témoignent :

Lapin 46. — Le 22 janvier, injection intra-ganglionnaire de 1/20.000.000^e de cc. de bacilles paratyphiques B, puis électrisation du splanchnique. Le 24, l'animal étant bien portant, on enlève le ganglion qui est rétracté; celui-ci broyé dans un mortier stérile et ensemencé à la surface d'un tube de gélose donne naissance à une vingtaine de colonies microbiennes.

Lapin 79. — Le 17 juillet, injection intra-ganglionnaire de 1/200.000.000^e de cc. de bacilles paratyphiques B, suivie de l'électrisation du splanchnique. Le 2, prélèvement du ganglion dont l'ensemencement donne naissance à 14 colonies microbiennes.

Ajoutons que chez un troisième animal, l'ensemencement des ganglions pratiqué une semaine après la faradisation est resté stérile.

On voit par ces exemples que la survie du lapin n'est point due à ce que la faradisation du splanchnique provoque la stérilisation immédiate des germes injectés dans le ganglion; les microbes y persistent

durant un certain temps et s'y développent même au début. Mais alors que chez l'animal témoin leur multiplication progressive aboutit vers le 7^e jour en moyenne à l'essaimage sanguin, chez le sujet dont le sympathique abdominal a été électrisé, leur destruction est totale à cette date. Sous l'influence de l'excitation faradique, les bacilles sont mis dans l'incapacité de proliférer d'une façon continue et de se répandre au loin. *Simple infection adénoïdienne passagère*, ce qui, comme on l'a vu plus haut, répond, du point de vue physio-pathologique, à la définition même des infections typho-paratyphiques larvées.

Nécessité d'une faradisation précoce et peu prolongée :

Mais une telle infection adénoïdienne passagère n'est réalisable qu'à la condition expresse de faire intervenir la faradisation du splanchnique *aussitôt après* l'inoculation microbienne. Que l'on méconnaisse cette règle et que l'on attende 24 ou 48 heures avant d'exciter le nerf, la multiplication spontanée des germes rend inopérante cette intervention trop tardive, et l'animal succombe. Témoins les protocoles suivants :

Lapin 34. — Le 15 janvier, inoculation de 1/200.000.000^e de cc. de bacilles paratyphiques B dans le ganglion mésentérique. Le 17, excitation électrique du splanchnique gauche. Une hémoculture faite aussitôt avant cette intervention demeure négative; un nouvel ensemencement trois heures plus tard montre que le milieu plasmatique renferme plus de 100 germes par cc. Mort de l'animal le 18.

Lapin 35. — Le 15 janvier, inoculation de $1/200.000.000^{\circ}$ de cc. de bacilles paratyphiques B dans le ganglion mésentérique. Le 16, faradisation du splanchnique gauche, durant 10". Mort le 18.

Lapin 39, témoin. — Inoculation le 15 janvier de $1/200.000.000^{\circ}$ de cc. de bacilles paratyphiques B dans le ganglion mésentérique. Mort de l'animal le 23.

On notera que non seulement *la faradisation du splanchnique faite 24 à 48 heures après l'inoculation intra-ganglionnaire n'a pas empêché l'évolution mortelle, mais qu'elle l'a même, dans tous les cas, singulièrement précipitée.* Il n'y a plus de période d'incubation comme chez le témoin : dès le lendemain ou le surlendemain de l'intervention, les sujets succombent, et cette éventualité est due à l'émigration immédiate des bacilles dans le torrent circulatoire, puisque, trois heures après l'électrisation, l'hémoculture est positive. *Loin d'avoir provoqué la limitation et le blocage des foyers ganglionnaires, la faradisation du splanchnique les a désintégrés et a déterminé ainsi l'essaimage microbien.*

Nous verrons plus loin les conséquences de ce phénomène dans le domaine de la pathologie. Bornons-nous à signaler son importance : *selon le moment où elle est pratiquée, selon le nombre de bacilles inclus dans les foyers ganglionnaires, l'excitation du système neuro-végétatif peut avoir l'influence la plus favorable ou la plus fâcheuse sur l'évolution ultérieure de l'infection.*

Un autre élément intervient encore pour régler la

marche évolutive, c'est la *durée de l'électrisation* à laquelle est soumis le nerf splanchnique. Nous n'avons en effet envisagé jusqu'ici que le cas où la faradisation est seulement pratiquée pendant quelques secondes; mais si volontairement on la prolonge durant une minute, ou qu'on la répète à différentes reprises, on observe l'apparition de phénomènes de choc très accentués; de plus, les anses intestinales ainsi que le ganglion inoculé deviennent très congestionnés. En pareil cas, l'électrisation — loin de « bloquer » l'infection et de la limiter au ganglion inoculé — ne modifie pas ou même précipite l'apparition de la septicémie. Voici deux exemples typiques de ces deux éventualités :

Lapin A 66. — Le 18 février, inoculation dans le ganglion mésentérique de $1/200.000.000^{\circ}$ de cc. de bacilles paratyphiques B. Faradisation du splanchnique gauche à deux reprises pendant 2 minutes. Mort le 25.

Lapin A 69. — Le 25 février, inoculation dans le ganglion mésentérique de $1/400.000.000^{\circ}$ de cc. de bacilles paratyphiques B, puis faradisation à trois reprises du splanchnique gauche durant 3 minutes. Mort le 3 mars.

On ne manquera pas de rapprocher ces échecs de l'impossibilité où l'on se trouve chez le cobaye de prévenir la septicémie par injection locale de peptone, cette substance entraînant immédiatement une hémorragie ganglionnaire, et, partant, un rapide essaimage microbien dans la circulation.

L'influence si importante qu'exerce le système neuro-végétatif sur le développement de l'infection paratyphique ne possède donc *aucune finalité*; elle

est capable d'être aussi utile que néfaste et *elle ne devient heureuse qu'à la condition d'être précoce, de répondre à une sommation faible et de n'avoir à s'exercer que vis-à-vis d'un petit nombre d'éléments microbiens.*

*
**

Il était à se demander si le sympathique abdominal possédait seul le privilège de modifier l'infection des relais lymphatiques. N'était-il point possible d'obtenir des résultats similaires en inoculant la même souche de bacilles paratyphiques dans un ganglion poplité du lapin, par exemple, puis en pratiquant la faradisation du sympathique périfémoral ? La réponse est incluse dans le protocole suivant :

Lapin A 49. — Inoculation le 30 novembre dans le ganglion poplité gauche de $1/200.000.000^e$ de cc. de bacilles paratyphiques B. Vingt minutes plus tard, électrisation durant 10" du sympathique périfémoral. Survie.

Lapin 83, témoin. — Inoculation le 30 novembre dans le ganglion poplité gauche de $1/200.000.000^e$ de cc. de bacilles paratyphiques B. Mort le 10 décembre.

On ne parvient d'ailleurs à prévenir la survenue de la septicémie que dans un tiers des cas. On ne saurait en être surpris car la sensibilité variable des différents territoires du système neuro-végétatif est bien connue aujourd'hui. Pour n'en donner qu'un exemple, rappelons que l'endotoxine typhique est un poison électif du système végétatif abdominal et que les autres chaînes sympathiques sont beaucoup moins

sensibles à son action¹ : on comprend dès lors la raison du comportement différent du bacille d'Eberth selon le siège du relais lymphatique où il est inoculé, et pourquoi ce germe inséré dans un ganglion mésentérique provoque une nécrose locale suivie de septicémie, alors que, déposé dans un ganglion inguinal ou axillaire, il détermine un abcès sans généralisation infectieuse.

A nous en tenir à l'expérience précédente, on conçoit que chez un certain nombre d'animaux dont le réseau sympathique périphérique est vraisemblablement plus « irritable », l'excitation électrique aboutisse à des résultats similaires à ceux que détermine la faradisation du splanchnique.

Nous sommes ici en présence d'un phénomène dont la portée est très générale et qui *met immédiatement en évidence le rôle essentiel du système neuro-végétatif dans la défense de l'organisme contre les agressions microbiennes.*

Nous allons préciser maintenant, grâce aux examens histologiques, la nature des réactions cellulaires qui assurent cette protection.

VI. LES MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES OBSERVÉES DANS LES GANGLIONS INOCULÉS APRÈS EXCITATION ÉLECTRIQUE DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF; LEUR SIMILITUDE AVEC LES RÉACTIONS D'HYPERERGIE.

Lors d'une étude antérieure sur la pathogénie des lésions intestinales de la fièvre typhoïde, J. REILLY,

(1) J. REILLY, E. RIVALIER, A. COMPAGNON, R. LAPLANE et H. DU BUIT. *Loc. cit.*, p. 343.

PLANCHE VII.

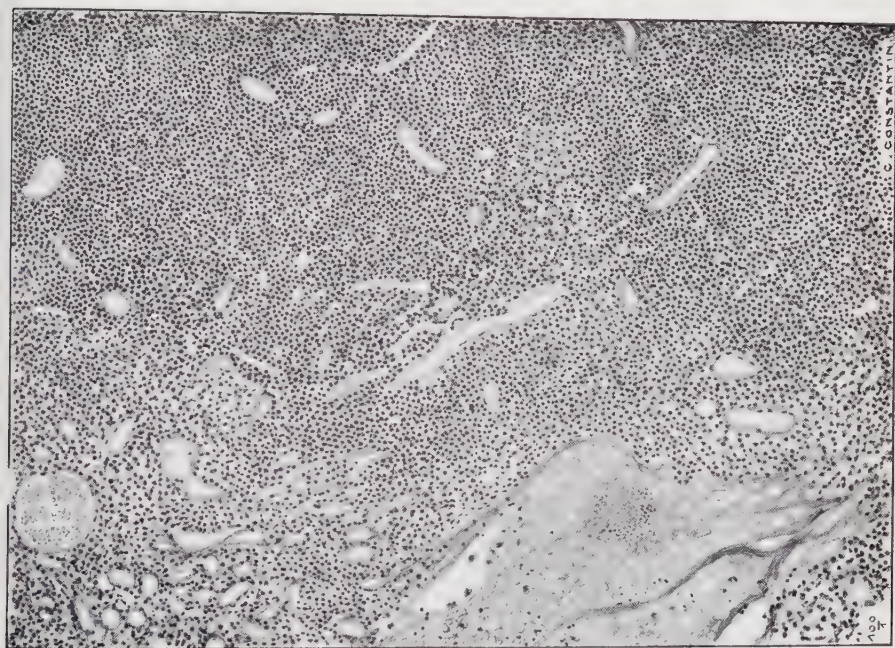


FIG. 13. — Structure d'un ganglion mésentérique, 48 heures après l'inoculation de $1/200.000.000^e$ de cc. de bacilles paratyphiques B virulents. On aperçoit à droite un exsudat fibrineux, parsemé de leucocytes, qui représente le trajet de l'aiguille. Structure normale du tissu adénoïdien (Grossissement : 100 diamètres).

E. RIVALIER et leurs collaborateurs ont montré que le dépôt autour des splanchniques d'une faible quantité de poisons divers — toxines, alcaloïdes, substances minérales — avait pour conséquence une *tuméfaction immédiate des cellules réticulées et des endothéliums vasculaires*. Les connexions du tissu réticulo-endothélial avec le système neuro-végétatif sont donc des plus étroites, et nous ne saurions trop répéter cette notion fondamentale. Il était permis de se demander si la conception d'ASCHOFF n'a pas, malgré ses mérites, contribué à individualiser trop nettement le tissu réticulo-endothélial en le dotant d'une autonomie qu'il ne possède pas. Bien plus, les recherches poursuivies par nos collègues et amis H. BROCARD¹ et P. FRUMUSAN² sur les modifications des cellules de Küppfer ou des cellules réticulaires spléniques consécutives à l'atteinte de leurs réseaux sympathiques respectifs sont de nature à faire douter davantage de la réalité d'une telle autonomie.

L'activité du tissu réticulo-endothélial semble bien liée aux moindres variations de l'influx qu'il reçoit du système neuro-végétatif. Une nouvelle vérification nous en est d'ailleurs donnée par l'examen des ganglions du mésentère vingt-quatre heures après l'électrisation du nerf splanchnique gauche; les coupes montrent, en pareil cas, peu de changement du tissu lymphatique (compris dans le sens d'ASCHOFF), alors que le tissu lymphoïde est le siège de modifications consistant en une hyperplasie des cellules réticu-

(1) H. BROCARD, *Loc. cit.*

(2) P. FRUMUSAN, *Loc. cit.*

laire, des lymphocytes et en la présence de nombreux macrophages. Les capillaires sont béants et gorgés d'hématies. Chez les lapins dont le nerf splanchnique a été soumis à des électrisations successives — passage du courant à trois reprises durant 20 à 30'' — apparaissent çà et là quelques hémorragies discrètes; les raptus vasculaires sont infiniment plus marqués lorsqu'on opère sur le cobaye, la faradisation du splanchnique pendant 30'' aboutissant à l'altération des endothéliums, à l'effondrement des parois des vaisseaux, bref aux mêmes lésions qu'eût déterminées autour du nerf le dépôt d'un poison.

En possession de ces données, une double série d'expériences fut instituée et qui consista à comparer l'état de ganglions préalablement inoculés avec une quantité minime de bacilles, selon que la faradisation du splanchnique avait été ou non pratiquée aussitôt après. Cette étude donna des résultats extrêmement instructifs et qui peuvent être ainsi résumés :

Chez les animaux dont le ganglion a reçu une quantité de microbes égale à $1/200.000.000^e$ de cc. soit approximativement de 20 à 40 germes, *on est surpris de constater combien sont minimes, vingt-quatre heures et même deux à trois jours plus tard, les réactions inflammatoires. Parfois même, la structure du tissu lymphatique semble entièrement normale.* Sur des coupes heureusement orientées et qui permettent de retrouver l'effraction déterminée par la pointe de l'aiguille (voir figure 13), on discerne la légère perte de substance comblée par un exsudat al-

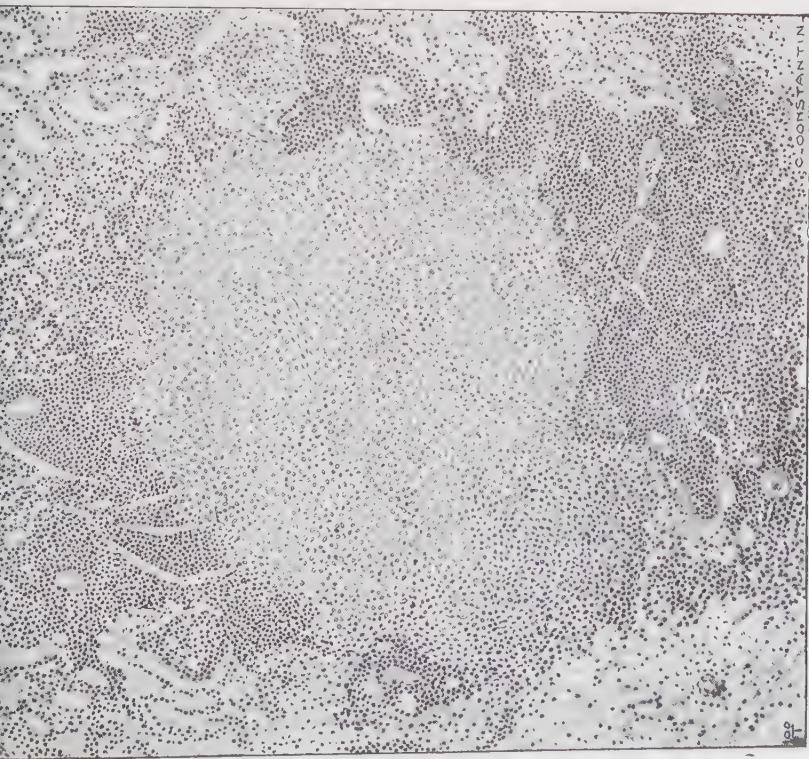


FIG. 15. — Structure d'un ganglion dont l'inoculation faite 48 heures plus tôt avait été suivie d'une faradisation du splanchnique. A gauche subsistent quelques vestiges d'un follicule lymphatique. Tout le reste de la préparation est constitué par des cellules réticulaires tuméfiées et des amas de polynucléaires; îlot de nécrose à droite. Grossissement : 100 diamètres.



FIG. 14. — Aspect d'un ganglion dont l'inoculation faite 24 heures plus tôt avait été suivie d'une courte faradisation du nerf splanchnique gauche. On notera la constitution immédiate du foyer inflammatoire à la formation duquel participent tous les éléments du tissu lymphoïde, dissociés çà et là par des polynucléaires. Grossissement : 100 diamètres.

bumineux, mais c'est à peine si çà et là apparaissent quelques polynucléaires diapédésés. Ainsi, ce qui caractérise le début d'une infection qui sera inexorablement mortelle, c'est précisément — et d'une manière constante — l'absence de réactivité du tissu lymphoïde à l'égard d'un germe hautement virulent, introduit en quantité minime. Vers le quatrième jour seulement, en moyenne, — soit au milieu de la phase d'incubation — se constituent des foyers *mal limités*, qui se prolongent dans les follicules lymphatiques et que caractérise la nécrose diffuse des cellules réticulaires.

Tout autre est l'aspect des ganglions lorsque le dépôt à leur intérieur de la même quantité de bacilles a été suivi de l'électrisation du splanchnique. Le remaniement structural est parfois même si marqué qu'un observateur non prévenu n'eût pas manqué de considérer comme voués à l'issue fatale les animaux porteurs de telles lésions et qui sont pourtant tous destinés à guérir.

Dès le lendemain de l'injection, on constate que la nappe réticulée et les cordons folliculaires, bref tout le tissu lymphoïde, sont en pleine réaction : hyperplasie des lymphocytes et surtout des cellules réticulaires, multiplication des cellules à noyaux pâles, épaississement de la trame, afflux de polynucléaires, ce sont les modifications communément observées (voir figure 14). A la quarante-huitième heure, les lésions ont progressé, et, au centre du foyer qui s'est constitué, il n'est point rare d'observer un ou

plusieurs ilots de nécrose nettement circonscrits dont la figure 15 représente un exemple.

Vers le quatrième jour, l'afflux des leucocytes polynucléaires a atteint son degré maximum, mais l'altération dominante consiste en une transformation des cellules histiocytaïres et, semble-t-il même, des grands lymphocytes en fibrocytes. La planche ci-jointe (figure 16) met en lumière ce remaniement des cordons de la nappe réticulée et cette édification d'un tissu conjonctif jeune dont les cellules, ici s'anastomosent et forment un treillis qui encercle les amas de polynucléaires (voir figure 17), là se prolongent jusque dans les follicules. Cette évolution finalement s'achève par la constitution d'un tissu scléreux, et d'ailleurs une simple laparotomie, pratiquée vingt jours après l'inoculation, montre fréquemment que le ganglion est transformé en un petit nodule dur et rétracté.

Voilà des constatations d'une parfaite constance et dont la juxtaposition ne peut manquer d'apparaître fort suggestive. Une première question se posait en effet : comment expliquer l'évolution si différente de l'infection selon qu'une excitation électrique du nerf splanchnique a été ou non pratiquée ? A cela, les examens histologiques répondent : c'est que, dans le premier cas intervient une réaction inflammatoire immédiate qui circonscrit les foyers, permet la lyse des germes avant leur pullulation et, au prix d'une sclérose locale ultérieure, interdit toute généralisation septicémique. Ces infections éberthiennes ou

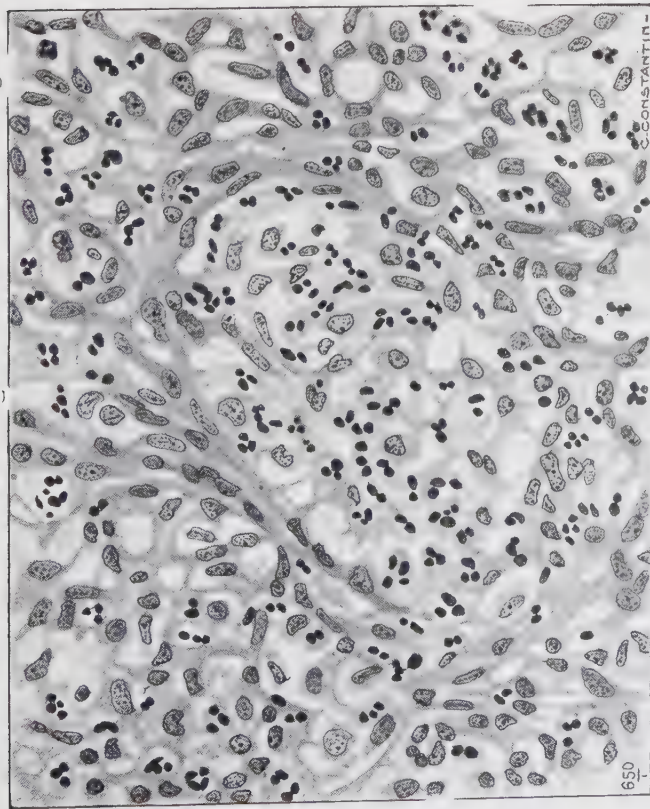


FIG. 16. — Structure d'un ganglion dont l'inoculation, faite 4 jours auparavant, avait été suivie d'une courte faradisation du nerf splanchnique gauche. Noter la tuméfaction des cellules histocytaires et leur transformation en fibrocytes. Grossissement : 650 diamètres.

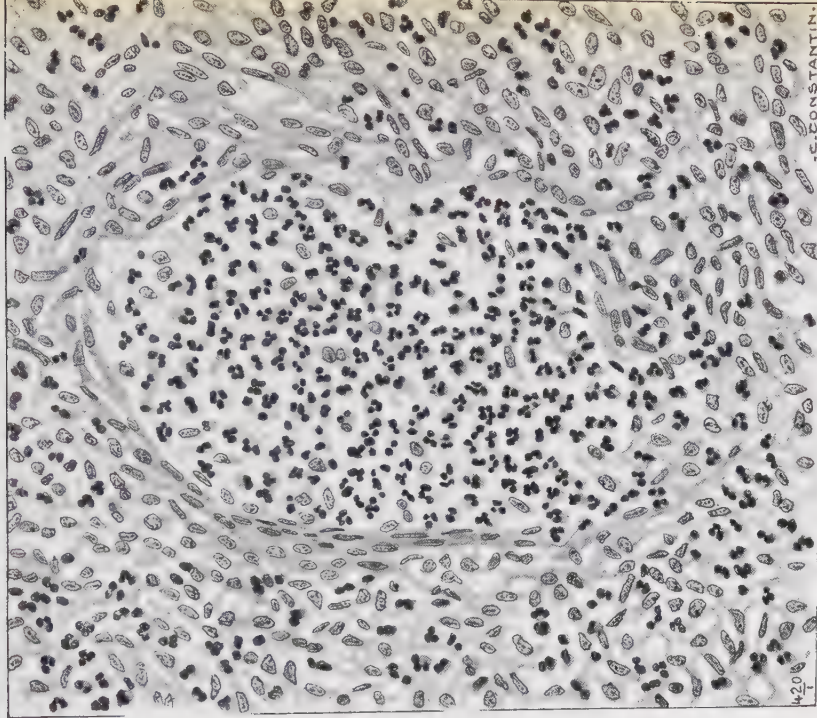


FIG. 17. — Même coupe que précédemment. Encerclement par les fibroblastes d'un amas de polynucléaires formant un micro-abcès. Grossissement : 420 diamètres.

paratyphiques larvées témoignent de la rapidité avec laquelle un organisme qui n'a pas encore subi l'emprise du poison microbien assure la fixation et la destruction sur place des germes introduits dans un tissu favorable à leur multiplication.

Le second problème que soulève l'expérimentation précédente et qui concerne le mécanisme par lequel l'excitation du système neuro-végétatif permet l'élaboration de ce travail inflammatoire ne semble pas devoir de sitôt être élucidé. Certes, connaissant désormais la répercussion qu'une faradisation faible du splanchnique exerce sur les cellules réticulaires, on ne saurait s'étonner qu'une telle influence exacerbe leurs fonctions normales au moment où elles se trouvent en contact du microbe agresseur.

Incorporation des germes, accroissement des divisions cellulaires, puis division amitotique des fibroblastes libérés de leurs attaches syncytiales, c'est là le cycle que nous venons de schématiser et qui reproduit exactement d'ailleurs le processus de phagocytose expérimentale dans la cellule mésenchymateuse après injection d'un colorant vital (KLINGE). Mais autrement délicat à interpréter est *l'afflux précoce des leucocytes polynucléaires dans le ganglion inoculé lorsque cette injection a été suivie de l'électrisation du splanchnique*. Faudrait-il donc admettre que le système neuro-végétatif exerce également une action sur les cellules libres sans aucune connexion avec lui ?

Une telle conception que justifiaient les expériences

précédemment rapportées était précisément admise par S. METALNIKOV¹ qui, reprenant l'étude des réflexes conditionnels et observant sous leur influence de brusques variations cellulaires dans le sang ou le péritoine, conclut que les centres nerveux interviennent dans cette mobilisation : « Par quels moyens les
« centres nerveux agissent-ils sur les cellules libres
« qui jouent le principal rôle dans l'immunité ? Ces
« cellules n'ont aucune connexion avec le système
« nerveux et cependant elles sont sûrement réglées
« par les centres nerveux. On pourrait bien expliquer ce phénomène par la chimiotaxie positive des
« microbes et des substances étrangères qu'on introduit dans l'organisme. Mais dans nos expériences, nous n'introduisons rien et cependant les
« globules blancs viennent dans le sang ou dans le
« péritoine pour lutter contre les microbes, pour
« construire des barrières, des capsules et des abcès.
« Tous ces exemples nous prouvent que tous les globules blancs ne sont pas autonomes bien qu'ils
« n'aient pas de connexion directe avec le système
« nerveux.

« Nous devons donc admettre que le système nerveux peut agir à distance par l'intermédiaire de
« quelques facteurs : induction, rayonnement ou
« hormones.

« L'organisme présente un système harmonique
« idéal, où des millions de petites cellules travaillent

(1) S. METALNIKOV. Sur le rôle des réflexes conditionnels dans l'immunité. *Presse Méd.*, 24 novembre 1934.

« ensemble, guidées par les centres nerveux. Il est
« impossible d'admettre qu'il existe dans ce système
« quelque catégorie de cellules autonomes pouvant
« agir indépendamment ». (METALNIKOV).

*
**

Si l'on veut maintenant résumer ces réactions qui, dans le ganglion inoculé, suivent la faradisation du splanchnique, on peut dire qu'elles se caractérisent par une inflammation précoce, impétueuse, nécrotique par places, une diapédèse leucocytaire marquée, une mobilisation des histiocytes aboutissant à une organisation conjonctive en l'espace de quelques jours et permettant l'isolement puis l'encapsulation du foyer.

Il est aisé de reconnaître là les principaux traits de *l'inflammation hyperergique*.

Au début de ce chapitre, nous avons rappelé que, dans l'esprit de Gerlach, l'inflammation hyperergique est liée à la présence d'anticorps sessiles. Mais voici que nous pouvons artificiellement reproduire ces modifications inflammatoires en intervenant, non pas sur les cellules mésenchymateuses, mais sur le réseau sympathique dont elles sont tributaires. Une courte faradisation du splanchnique a provoqué ce qu'un supposé conflit entre antigène et anticorps déterminerait par irritation protoplasmique.

L'étude récente qu'a consacré Ch. GRÉGOIRE¹ aux

(1) CH. GRÉGOIRE. Beitrag zur Frage der allergischen Veränderungen des lymphatischen bzw. lymphoiden Gewebes besonders in den Lymphknoten. *Krankheits Forschung*, 1932, 97.

modifications allergiques et lymphoïdes des ganglions est, à cet égard, très démonstrative. Cet auteur a observé, lors de la réinoculation de sérum équin chez le cobaye, une hyperplasie des lymphocytes, des cellules réticulaires, des lymphoblastes, qui représente l'essence même des phénomènes réactionnels que nous avons décrits.

Peut-être serait-on surpris, cependant, de ne pas retrouver, sur nos préparations, l'œdème marqué, la stase vasculaire, les hémorragies partielles, les altérations des endothéliums qui constituent autant d'attributs de l'inflammation hyperergique.

En réalité, cette distinction ne saurait être maintenue. L'absence des précédentes lésions dans les expériences transcrites plus haut tient simplement à ce que, décrivant ici les réactions cellulaires auxquelles l'animal doit sa survie, nous n'avons envisagé que les cas où une courte faradisation du splanchnique fut pratiquée après l'inoculation ganglionnaire. Mais si l'on prolonge l'électrisation, l'on voit apparaître l'œdème, les hémorragies, la tuméfaction des endothéliums capillaires; seulement l'animal étant alors destiné à rapidement succomber, nous n'avons pas jusqu'ici fait mention de tels désordres. Leur constatation montre comment, parvenu à son ultime degré, le processus inflammatoire favorise la dissémination microbienne, grâce aux raptus vasculaires concomitante. *Sa seule intensité* le distingue d'une réaction qui eut exercé un effet salulaire, mais ici et là, le mécanisme pathogénique est identique.

Ainsi aboutissons-nous à cette conclusion que des sommations variées du sympathique abdominal sont capables de reproduire dans les ganglions inoculés toutes les modalités de l'inflammation hyperergique. C'est par leur intermédiaire que le système neuro-végétatif règle l'avenir de l'infection typho-paratyphique, soit en la réduisant à une forme larvée, ou en l'élevant d'emblée au rang d'une septicémie.

VII. L'INTERVENTION DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF DANS LA PRÉVENTION CONFÉRÉE PAR LA VACCINATION SPÉCIFIQUE :

Nous avons vu que la vaccination par voie générale, à l'aide de l'antigène homologue, est incapable de protéger le lapin contre l'injection intra-ganglionnaire d'un bacille paratyphique très virulent, alors même qu'elle détermine la production d'anticorps spécifiques à un haut degré.

Par contre, la protection de l'animal est assurée chaque fois que par l'intermédiaire du système neuro-végétatif qui en règle le dynamisme, on provoque, *dans des limites judicieuses*, une réaction mésoenchymateuse immédiate. C'est là un phénomène d'immunité cellulaire, non point locale ou inhérente à un tissu mais intimement liée à des modifications de l'influx nerveux.

Dès lors, ne parviendrait-on pas à immuniser l'animal en introduisant l'antigène homologue non plus

dans les veines ou sous la peau, mais au voisinage immédiat du splanchnique ? Peut-être qu'impressionnant directement le système autonome, cette méthode lui permettrait d'acquérir, lors de l'injection intra-ganglionnaire de microbes vivants, un état spécial d'*irritabilité* générateur de l'inflammation hyperergique.

Voici la démonstration du bien-fondé de cette hypothèse :

Lapins A 5 et A 6. — Reçoivent le 24 août, au voisinage immédiat du splanchnique gauche, 0 cc., 2 d'un autolysat concentré de bacilles paratyphiques B, ce produit ayant été formolé à 5 %, maintenu à l'étuve durant 40 jours et le formol en ayant été éliminé, au moment de l'emploi, par addition d'urée. Cette intervention ne provoque aucun trouble consécutif.

Le 10 octobre, on éprouve ces animaux par injection intra-ganglionnaire de 1/400.000.000^e de cc. du bacille paratyphique qui a servi à préparer l'autolysat. Survie des deux lapins qui présentent seulement, durant 4 jours, une fébricule. Un sujet témoin inoculé avec la même dose de bacilles meurt le 18 de septicémie.

Lorsqu'on se souvient de l'inefficacité d'une dose d'antigène cent fois supérieure, injectée sous la peau ou dans les veines, on apprécie davantage l'intérêt de cette expérience. Qu'une influence aussi favorable ne soit parfois obtenue qu'en renouvelant l'injection du produit vaccinant près du nerf splanchnique, ou qu'elle puisse même faire défaut, cela ne saurait surprendre car des différences individuelles se manifestent fréquemment. Mais le fait qu'une seule injec-

tion suffise parfois, illustre de la plus saisissante manière *l'intervention du système neuro-végétatif dans le mécanisme de l'immunité spécifique.*

Le pouvoir vaccinant conféré par le dépôt de l'antigène au contact immédiat du splanchnique n'est nullement lié à une augmentation du pouvoir bactéricide du sérum, comme on aurait pu le supposer. *La prévention de l'infection* — qu'un tel mode d'introduction réalise — *est due à la précocité de la réaction cellulaire qui suit l'insertion ganglionnaire de microbes virulents et qui offre tous les caractères de l'inflammation hyperergique.* Il est impossible de discerner parmi les coupes celles qui proviennent d'un animal dont le nerf splanchnique a été électrisé aussitôt après l'inoculation d'épreuve, et celles qui furent prélevées chez un sujet soumis quelques semaines plus tôt à la vaccination spécifique par dépôt de l'antigène au pourtour du nerf. Celle-ci a modifié l'irritabilité du système autonome de telle sorte qu'un nouveau contact de ses fibrilles avec l'antigène homologue — à l'état vivant ou colloïdal — suscite un phénomène de *répercussivité* dont l'aboutissant est la constitution immédiate du foyer inflammatoire.

Quelle que soit la signification profonde que l'on veuille attacher à ce phénomène remarquable, on peut affirmer qu'en vertu de l'état de *sensibilisation* créé par l'injection de vaccin l'« irritation » des terminaisons sympathiques par le germe homologue agit à la manière d'un courant faradique faible qui les traverserait.



Au cours de notre étude du rôle du système autonome dans l'anaphylaxie, nous avons montré que la sensibilisation réalisée par l'injection dite préparante, pratiquée sous la peau ou dans les veines, semble bien consister en une « imprégnation » lente du système neuro-végétatif.

Les constatations qui viennent d'être rapportées nous amènent à des conclusions analogues sur le mode d'action de la vaccination préventive. Sans doute, quelle que soit leur voie d'introduction — sous-cutanée ou intra-veineuse — les germes tués et leurs produits de désintégration viennent-ils impressionner l'ensemble des fibrilles sympathiques en intime liaison avec le tissu réticulo-endothélial et, par leur intermédiaire, accroître la réactivité de celui-ci lors de l'agression microbienne.

Déjà, T. HELLMANN et G. WHITE avaient montré que lors de l'immunisation de l'animal contre le bacille paratyphique B par voie intraveineuse, les modifications observées portent principalement sur les organes lymphatiques et la rate. Elles tiennent, écrivent les auteurs, en une hyperfonction de l'appareil lymphoïde ainsi qu'en une irritation du tissu réticulé¹.

Et nous savons maintenant que de telles manifestations sont sous la dépendance du système neuro-végétatif.

(1) T. HELLMANN et G. WHITE. Das Verhalten des lymphatischen gewebes während eines Immunisierungsprozesses. *Virch. Arch.*, 278, 1930.

Il est plus intéressant encore de rappeler que *l'étude des effets de la vaccination typho-paratyphique chez l'homme* fournit de solides appuis à notre hypothèse. On sait que P. TEISSIER, J. REILLY, E. RIVALIER, H. CAMBESSÉDÈS et J. DELALANDE,¹ utilisant la méthode des intradermo-réactions avaient constaté que *les injections répétées de vaccin renforcent l'état d'allergie, s'il existait déjà ou provoquent son apparition s'il faisait antérieurement défaut*. Sous leur influence une dose d'antigène vis-à-vis de laquelle un sujet neuf était indifférent « va être immédiatement l'occasion d'une réaction inflammatoire locale, montrant la violence et la rapidité avec laquelle l'organisme attaque, disloque et digère sur place les corps microbiens tués ou les extraits solubles insérés dans la peau, si bien que l'hypersensibilité acquise par la vaccination va hâter la désintégration de l'antigène ».

Et ce *phénomène d'hypersensibilité* est semblable, au degré près, à celui que l'on observe constamment chez les convalescents de dothiémentérie; grâce à lui, ajoutaient ces auteurs, l'évolution du premier stade de l'infection typhique est totalement modifiée chez le sujet vacciné : « Sitôt que les germes commencent à se multiplier et qu'une *lyse microbienne, si incomplète soit-elle, s'amorcera*, l'antigène libéré provoquera *in situ* les mêmes phénomènes inflammatoires que déterminait son introduction dans

(1) P. TEISSIER, J. REILLY, E. RIVALIER, H. CAMBESSÉDÈS et J. DELALANDE. Nouvelles recherches sur l'immunité typhique. *Ann. de Méd.*, t. XXVII, n° 4, Avril 1930.

« le derme. A la faveur de la réaction locale, les microbes seront entièrement phagocytés et lysés, et l'infection tournera court. Autrement dit, c'est à l'état d'allergie, à l'hypersensibilité cellulaire acquise sous l'effet du vaccin, agissant en tant qu'albumine hétérogène, que le sujet devra d'échapper à la maladie qui le menaçait ».

On voit combien était fondée la thèse de ces auteurs qui considéraient l'état allergique comme le substratum de l'immunité conférée par les injections de vaccin; l'expérimentation dont nous avons rapporté ici les résultats confirment cette thèse en tous points.

Soulignons la concordance des tests cutanés chez l'individu qui a subi la vaccination, et des réactions ganglionnaires chez l'animal inoculé après électrisation du splanchnique ou dépôt à son contact de l'antigène homologue. Dans les deux cas, on retrouve à leurs divers degrés, la même dilatation ou les mêmes lésions vasculaires, la même prolifération et la même tuméfaction des cellules fixes, le même afflux leucocytaire. Ce sont là les manifestations qui nous sont maintenant familières, d'une atteinte du système neuro-végétatif. *Inflammation hyperergique et phénomènes allergiques ne doivent point être séparés : ce sont deux dénominations différentes appliquées à un même processus dont l'éclosion est toujours commandée par le système neuro-végétatif.*

QUATRIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LES MODALITÉS DES RÉACTIONS ALLERGIQUES ET LEUR SIGNIFICATION AU COURS DES PROCESSUS INFECTIEUX

Des nombreuses expériences que nous venons de rapporter, il ressort que le système neuro-végétatif joue indiscutablement un rôle important dans les manifestations anaphylactiques, allergiques et hyperergiques.

Certes, nous ignorons par quel mécanisme le système nerveux végétatif devient, au cours des infections, si aisément vulnérable vis-à-vis d'antigènes inoffensifs pour un sujet sain, mais c'est à son atteinte que les phénomènes d'hypersensibilité doivent leurs manifestations fonctionnelles et organiques, et c'est elle aussi qui en règle l'étendue.

Peut-être une telle compréhension permettrait-elle de concilier les opinions contraires qui règnent actuellement sur le rôle des réactions allergiques dans l'évolution ou le développement des maladies infectieuses.

Prenons, par exemple, le cas de l'*infection tuberculeuse*. Depuis l'expérience fondamentale de R. KOCH, il est établi que l'hypersensibilité que possède l'organisme tuberculisé vis-à-vis du bacille tuberculeux va de pair avec une résistance aux surinfections, chacune de celles-ci aboutissant à un effort d'expulsion plus intense et plus rapide des germes injectés. J. ROLLAND, dans sa thèse sur « le phénomène de Koch et la réinfection tuberculeuse », insiste particulièrement sur la disparition des bacilles dans les lésions de réinoculation — tant sous-cutanée qu'intra-péritonéale.

Bien plus, Allen KRAUSE considère l'immunité tuberculeuse comme une fonction de l'allergie, la réaction inflammatoire locale retardant ou prévenant la dispersion des bacilles de surinfection. Cet auteur a montré, en effet, avec H. WILLIS que : « chez les co-
« bayes normaux, les bacilles tuberculeux, inoculés
« sous la peau ou dans le derme, pénètrent en moins
« d'une heure dans les ganglions avoisinants, passent
« dans les lymphatiques afférents puis dans la cir-
« culation sanguine, en moins de 3 ou 4 jours. Chez
« les cobayes rendus allergiques par l'inoculation de
« bacilles atténués, les germes d'épreuve restent, au
« contraire, fixés pendant 7 jours environ dans le
« voisinage de la porte d'entrée et ce n'est que 3 ou 4
« semaines après la surinfection qu'on assiste à leur
« dispersion par voie lymphatique ou sanguine ». Les expériences de RÖSSLE et FRÖHLICH sur l'inflammation hyperergique ont donné lieu à des constata-

tions identiques, puisque l'on voit, chez les animaux sensibilisés vis-à-vis des protéines sériques une nouvelle injection d'antigène être suivie de la formation d'un tissu de granulation qui ralentit sa résorption et aboutit à « l'encapsulation » du foyer.

Par contre RANKE, dans sa classification des phases évolutives de la tuberculose humaine, fait intervenir, après l'infection primaire, une phase anaphylactique ou d'hypersensibilité qui correspondrait à la généralisation des lésions. Celles-ci auraient un caractère inflammatoire beaucoup plus marqué que dans la primo-infection; « d'autres fois, l'ensemencement « hématogène aboutit à la généralisation miliaire « du poumon et même de tous les organes. C'est à ce « moment que s'installent les localisations des diverses formes de la tuberculose chirurgicale, mais « qui peuvent n'apparaître cliniquement et n'évoluer « que beaucoup plus tard » ¹. On sait que cette classification a eu un retentissement considérable en Allemagne.

L'infection syphilitique nous offre un autre exemple, non moins intéressant, du rôle favorable qu'on a fait jouer à l'allergie. Déjà, l'étude de la syphilis du lapin avait permis de constater que les spirochètes inoculés à la peau gagnent beaucoup plus lentement les ganglions annexes chez les animaux infectés. En outre, BESSEMANS, WILLEMS et de POTTER ² ont réalisé

(1) JACQUEROD. Les conceptions de RANKE et sa classification en trois stades de la tuberculose pulmonaire. *Presse Méd.*, 2 avril 1932.

(2) BESSEMANS, WILLEMS et de POTTER. L'effet curatif du choc anaphylactique sur les manifestations syphilitiques. *C. R. du Cong. Nat. Sc. belges*, 1930, p. 1155.

l'expérience que voici : ils inoculent par voie testiculaire bilatérale, du virus syphilitique au lapin, et, après formation de syphilomes, injectent autour de l'un d'eux de petites quantités de sérum de cheval. Ils constatent, après les réactions locales ainsi provoquées, la guérison complète du syphilome pendant que la lésion du côté opposé continue son évolution. « Selon toute vraisemblance — écrivent ces auteurs — la vitalité ou du moins la virulence du virus syphilitique est victorieusement combattue par les modifications dites allergiques survenues dans le tissu anaphylactisé sous l'influence du phénomène d'Arthus ». Et, plus loin : « L'apparition de l'allergie, qu'elle soit spontanée ou artificielle, précoce ou tardive, aurait pour effet de réaliser au niveau des foyers où elle survient, des réactions d'une puissance curative manifeste, réactions qui constitueraient ainsi la base rationnelle et la fin de la protéinothérapie dans la syphilis anallergique¹ ».

Dujardin, dans une série de recherches importantes, avait en effet tenté d'établir une systématisation des formes de la syphilis d'après les caractères de l'allergie cutanée non spécifique, en particulier d'après les résultats de l'intradermo-réaction au sérum de cheval. Il opposait :

1) les syphilis allergiques qui se caractérisent par une intradermo-réaction protéinique positive, et qui répondent à des lésions fixées, localisées, susceptibles de guérir facilement et rapidement;

(1) Cité par P. GASTINEL et PULVENIS. *La syphilis expérimentale*.

2) les syphilis anallergiques, ne fournissant aucune réponse aux différents tests utilisés pour explorer leur sensibilisation, qui sont caractérisées par des lésions diffuses réagissant peu ou pas au traitement. Ces formes répondent essentiellement à la parasyphilis et surtout à la paralysie générale ¹.

Et il concluait : « L'allergie est à tout prendre un « moyen défensif mis en œuvre par l'organisme, et « cette allergie peut être stimulée par des moyens « non spécifiques. » ...L'apparition de l'allergie semble être le pivot de l'évolution de la syphilis et « plus spécialement de la syphilis nerveuse ».

On voit donc que, pour les auteurs belges, l'allergie semble jouer un rôle favorable dans le développement de l'infection syphilitique.

De même, au terme de son important rapport sur les relations entre l'allergie et l'immunité, J. BORDET conclut : « en somme, dans l'état actuel des connaissances, l'allergie apparaît comme un facteur « utile ». Il rappelle cependant que certains phénomènes qui doivent être interprétés comme des réactions défensives, sont susceptibles parfois d'entraîner des effets préjudiciables ou même funestes, lorsqu'ils s'accomplissent avec une excessive énergie; en fait, l'allergie a réellement pour effet d'entraver la dissémination des germes en créant une barrière, et dans le phénomène de Koch, « la peau est sacrifiée mais elle l'est au profit de l'organisme ».

(1) Notre maître A. SÉZARY a d'ailleurs montré avec M. COUTOU que les réactions cutanées au sérum de cheval chez les syphilitiques sont des phénomènes contingents, dont les variations semblent indépendantes de la forme évolutive de la syphilis.

Par contre, Ch. NICOLLE n'a-t-il pas écrit la phrase suivante : « Allergie, si je comprends ce terme, est « une expression qui définit un état momentané ou « durable de moindre résistance à une infection ou « une intoxication ? ».

Aussi, devant des interprétations si différentes, on peut être embarrassé sur la signification d'une réaction considérée tantôt comme salutaire, tantôt comme néfaste.

En réalité, aucune opinion ne peut être formulée *a priori* sur le caractère favorable ou fâcheux du processus allergique, et nos expériences précédentes sur la reproduction expérimentale des formes larvées de la dothiénentérie en apportait déjà la preuve. Nous avons été amenés, avec notre maître J. REILLY, à ne voir dans les réactions d'allergie que *la répercussion sur le tissu mésenchymateux d'une excitabilité du système neuro-végétatif, et c'est en premier lieu l'importance de celle-ci qui réglera leur orientation.*

Une irritation légère des fibrilles sympathiques agissant, comme nous l'avons dit, à la manière d'un courant faradique faible et ne modifiant que le *dynamisme* des cellules réticulées, peut être suivie d'un effet favorable puisqu'elle permet à la fois l'incorporation microbienne et la multiplication des fibrocytes : elle tend ainsi à limiter les lésions par un véritable enkystement.

Plus violente et entraînant quelques raptus vasculaires, elle risque, au contraire, de disloquer le foyer et de permettre l'essaimage de germes.

Est-elle très intense, elle aboutit alors à une nécrose hémorragique qui, au niveau des viscères, détermine de profondes désintégrations.

Ainsi sera-t-on autorisé à invoquer l'intervention d'un même processus allergique seulement variable dans son degré pour interpréter des réactions très différentes : tantôt la limitation et la stérilisation d'un foyer infectieux, tantôt sa généralisation. Que l'on veuille bien se reporter aux protocoles transcrits plus haut, et l'on verra qu'une excitation électrique du splanchnique — d'intensité variable — interdit ou précipite la septicémie paratyphique chez les animaux dont un ganglion du mésentère a été infecté : c'est là une preuve du bien-fondé de la conception que nous défendons.

Tout récemment, notre maître P. GASTINEL et ses collaborateurs¹ appliquant ces notions à l'étude de la syphilis expérimentale, viennent de montrer que « le courant faradique appliqué sur les pédicules « spermatique et déférentiel agit sur le système « neuro-végétatif de façon telle que le greffon n'évoque pas ou n'aboutit qu'à une lésion modifiée ». Bien plus, ces auteurs ont constaté² que des excitations électriques portées sur les pédicules vasculaires du testicule sont susceptibles de modifier l'évolution d'un syphilome au même titre que celle d'un greffon inséré avant la faradisation. Tantôt, le pro-

(1) P. GASTINEL, R. PULVENIS, J. DELARUE et P. COLLART. *C. R. Biol.*, 1936, 25 avril 1936, p. 1602.

(2) P. GASTINEL, R. PULVENIS, J. DELARUE et P. COLLART. *C. R. Biol.*, 25 avril 1936, p. 1605.

cessus lésionnel est arrêté, tantôt, au contraire, une lésion à type hyperergique se produit. Et P. GASTINEL rapproche de ces intéressantes constatations l'expérience de BESSEMANS, WILLEMS et de POTTER, plus haut signalée.

Notre étude n'ayant eu d'autre but que de préciser le mode de constitution de l'inflammation hyperergique, il n'est pas étonnant qu'elle aboutisse aux conclusions formulées par G. ROUSSY, R. LEROUX et Ch. OBERLING sur l'inflammation : « Rien dans l'examen strictement objectif des faits ne démontre que les réactions inflammatoires se produisent en vue d'un but déterminé. Leurs manifestations semblent absolument indépendantes du résultat final, qu'il soit favorable ou défavorable » ¹.

Outre la violence des réactions allergiques, un autre élément intervient encore pour commander l'évolution des foyers infectieux. Nous voulons parler du *nombre des germes*, qui, au cours des réinfections tuberculeuses, avait déjà une grande importance. Pour jouer un rôle efficace de défense, les réactions allergiques doivent intervenir précocement, et d'autant plus que grande est la virulence microbienne. Un exemple nous en a été fourni par les expériences rapportées, où l'on voit les réactions d'hyperergie consécutives à l'excitation du splanchnique prévenir ou non la généralisation de l'infection gan-

(1) G. ROUSSY, R. LEROUX et Ch. OBERLING. Le domaine de l'inflammation. *Presse Médic.*, 14 décembre 1929.

glionnaire selon la quantité de germes inoculés.

Ainsi le concours de plusieurs facteurs importants est indispensable pour parer aux dangers d'une agression microbienne.

Pour reprendre l'exemple d'un cas concret — celui de la dothiéntérie — rappelons ce qu'écrivaient déjà J. REILLY, E. RIVALIER, C. LAUNAY et V. STÉFANESCO¹ : « pour être influencé par le nombre et la « qualité des germes qui ont franchi la barrière intestinale, l'avenir de l'infection dépend surtout de « la *rapidité* avec laquelle leur présence au sein de « l'économie suscite le phénomène d'*intolérance* qui « commande l'afflux et l'activité des cellules défenses ». On sait maintenant que ce phénomène d'intolérance est lié au degré convenable d'irritation exercé sur les fibrilles sympathiques avoisinantes par les produits de lyse microbienne.

C'est donc dans des limites assez étroites que ces réactions d'hyperergie parviennent à protéger l'économie de l'infection qui la menace.

Il y a une vingtaine d'années, on considéra les phénomènes d'anaphylaxie — ou d'allergie — comme un accident survenu au cours de l'immunité; tout récemment encore, A. TZANCK admet que l'immunité n'est que l'un des facteurs de la « guérison » et l'anaphylaxie, le plus souvent, un accident².

Et cependant, dès 1930, étudiant le rôle des phé-

(1) J. REILLY, E. RIVALIER, C. LAUNAY et V. STÉFANESCO, *Ann. Méd.* XXXIII, n° 5, mai 1933.

(2) A. TZANCK. *Immunité, intolérance, biophylaxie*. Paris, 1932, p. 38.

nomènes allergiques dans la prévention contre l'infection typhique, P. TEISSIER, J. REILLY et leurs collaborateurs (*loc. cit.*) arrivaient à une conclusion toute différente : « c'est à l'état d'allergie — disaient-ils — à l'hypersensibilité cellulaire acquise sous l'effet du vaccin, agissant en tant qu'albumine hétérogène, que le sujet devra d'échapper à la maladie qui le menaçait. Une crise d'intolérance brusque, mais si localisée qu'intéressant un organe profond elle échappe à notre investigation, viendra enrayer l'infection naissante. *De telle sorte que l'état d'allergie n'est point un stade de l'immunité typhique, encore moins un incident fâcheux survenu au cours de son établissement; il en est la raison même* » ¹.

A cette manière de voir, notre expérimentation, poursuivie en collaboration, apporte de solides arguments. Il serait donc plus juste, désormais, d'inverser les termes de l'assertion classique, et de *n'attribuer à nombre d'immunités antibactériennes que la valeur d'un accident, malheureusement trop rare, survenu au cours du développement d'une réaction d'allergie.*

En fait, nous avons l'occasion, en des circonstances fort diverses, d'apprécier l'influence heureuse ou néfaste de ce processus : au laboratoire, l'étude des infections latentes nous permet de surprendre, dans leur déterminisme, l'action favorable des réactions

(1) P. TESSIER, J. REILLY, E. RIVALIER, H. CAMBESSEDÈS et J. DELALANDE. *Loc. cit.*

allergiques; par contre, la clinique, qui nous met en présence d'une brusque poussée évolutive, ou d'une généralisation septicémique, ne nous en révèle que les méfaits.

On conçoit donc le désaccord qui règne sur la signification de ces réactions. Sans doute, les faits que nous avons rapportés sont-ils de nature à mieux faire connaître leurs conséquences favorables, et à les réhabiliter aux yeux du clinicien qui n'en connaîtrait que les dangers.

CHAPITRE II

ANERGIE ET SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

Si l'état d'allergie est conditionné — comme nous le pensons — par un certain degré d'« irritabilité » du système neuro-végétatif, on pouvait admettre, avec quelque vraisemblance, que l'anergie résulte d'une inhibition de ce même système.

Or, c'est à une conclusion identique qu'aboutit V. DE LAVERGNE dans son ouvrage sur « l'allergie et l'anergie en clinique ». Au cours de ses recherches avec DEBENEDETTI, il avait effectué les constatations suivantes :

1°) en conformité avec les remarques de LAURENT, la sympathicotomie relative ou franche (réflexe oculocardiaque nul ou inversé) remplace la vagotonie normale dès le début de l'éruption de la rougeole; peu à peu, et ordinairement de façon très progressive, la sympathicotomie fait place à de la vagotonie. Chez quelques sujets, à la fin de l'éruption, on note avant le retour à l'équilibre une phase d'hypervagotonie;

2°) de façon générale, le pouvoir allergique de l'organisme, apprécié par cuti-réaction à la tuberculine, disparaît pendant la phase sympathicotonique

et reparait au moment du retour de la vagotonie; la coïncidence des deux faits est très remarquable.

Rappelant les trois grandes causes d'anergie (intervention de certaines infections, trouble de certaines glandes endocrines, déchéance organique) V. DE LAVERGNE admet — pour ces deux dernières — que l'état d'anergie correspond à un dysfonctionnement de l'appareil endocrino-vago-sympathique. « Trouble
« inverse de celui qui avait créé l'allergie : inhibi-
« tion et non pas hyperexcitabilité. Et si les tests bio-
« logiques montrent aussi que dans toutes les infec-
« tions graves, quelle qu'en soit la nature, dans tous
« les états de déchéance ou de déshydratation, il y
« a négativité des cutis jusqu'alors positives, c'est
« encore un trouble, non des humeurs, mais de l'ap-
« pareil nerveux qui est à son origine. Dans ce der-
« nier cas, on peut incriminer l'état de déshydratation
« des téguments, les troubles trophiques de la peau,
« témoins eux-mêmes d'une atteinte du vago-sym-
« pathique qui ne se laisse plus exciter par l'anti-
« gène. On peut encore, à l'autre extrémité de l'ap-
« pareil, admettre une inhibition des centres par
« défaut d'oxygénation, par quelque cause que l'on
« voudra. Dans tous les cas, la cuti reste négative
« parce que le système vago-sympathique ne réagit
« plus à l'excitation ».

Nous avons reproduit longuement ce passage car non seulement il contient quelques notions confirmant nos constatations, mais encore parce qu'il est susceptible d'expliquer certains résultats obtenus récemment par différents expérimentateurs.

E. FROMMEL, A. SIERRO et W. BACHMANN¹ ayant pratiqué simultanément l'épreuve d'ALDRICH et MAC CLURE et l'intradermo-réaction à la tuberculine, considèrent que le pouvoir de résorption de la peau joue un rôle capital dans le mécanisme de l'intradermo-réaction : à un temps de résorption très diminué correspondrait une réaction négative.

A. ALECHINSKY² soulignant la diversité des facteurs tant généraux que locaux susceptibles de modifier les réactions locales à la tuberculine, estime que la mise en liberté de substances histaminiques expliquerait l'action amplificante de nombreux facteurs locaux.

Plus récemment encore, Ch. GERNEZ et Ch. MARCHANDISE³ ont noté que l'hyperthermie (obtenue à l'aide d'injections intraveineuses de vaccin antichancrelleux Dmelcos) provoque presque toujours à des degrés divers une anergie tuberculinique manifeste.

Il est vraisemblable que tous les facteurs modifiant l'intensité des réactions tuberculiniques n'agissent qu'en « perturbant » le système neuro-végétatif.

Il y a plus. WORINGER a signalé que l'intensité de la cuti-réaction à la tuberculine varie du simple au double suivant la région du tégument où on la pratique. Pour PARODI, les réactions cutanées sont surtout marquées dans le segment cutané qui corres-

(1) E. FROMMEL, A. SIERRO et W. BACHMANN. *Presse Méd.*, 2 août 1933, p. 1218.

(2) A. ALECHINSKY. Influence de l'histamine sur l'allergie cutanée à la tuberculine. *C. R. Soc. Biol.*, 24 nov. 1934.

(3) Ch. GERNEZ et Ch. MARCHANDISE. Influence de la fièvre provoquée sur l'allergie cutanée tuberculinique chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, CXVIII, 1935, p. 462.

pond au métamère où siège le foyer tuberculeux.
« C'est l'altération dans un segment de l'ectoderme
« (peau et système musculaire correspondant) du
« système vago-sympathique, qui ferait une cuti-
« positive, et plus accentuée encore, négative (néga-
« tivité de la tuberculino-réaction chez les tubercu-
« leux avancés ». V. DE LAVERGNE, qui rappelle ces
notions, ajoute : « on peut donc concevoir qu'une
« atteinte locale du système nerveux explique la
« modalité de la réaction, et dans une certaine me-
« sure, sa spécificité ».

CHAPITRE III

APPLICATION A LA PRATIQUE THÉRAPEUTIQUE LE MODE D'ACTION DE LA VACCINOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE

Les expériences que nous avons rapportées et qui montrent les conséquences variables d'une irritation du système neuro-végétatif sont susceptibles, dans une large mesure, de préciser le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique.

Aux réactions hyperergiques capables de « bloquer » une infection éberthienne au début, et dont nous avons étudié le déterminisme, il est impossible de ne pas comparer l'action favorable d'une vaccinothérapie pouvant amener la résorption de foyers infectieux déjà constitués.

De même, les phénomènes de nécrose consécutifs à une irritation trop violente du système neuro-végétatif sont vraiment bien voisins des réactions inflammatoires brutales qui, survenant au cours d'une vaccinothérapie maniée d'une façon intempestive, ont jeté parfois quelque discrédit sur cette méthode.

C'est qu'en effet, comme l'ont établi P. TEISSIER,

J. REILLY et E. RIVALIER¹, toute vaccinothérapie se contente d'utiliser l'état d'allergie que la maladie infectieuse a progressivement créé pour provoquer le conflit salutaire, et c'est seulement dans la mesure où cet état est acquis que la méthode peut prétendre à des succès. Aussi avaient-ils conseillé de pratiquer, avant le traitement, une injection intradermique du « vaccin » qui, renseignant sur le degré de sensibilité du sujet, permet d'en fixer la posologie. Faute de cette précaution, le procédé risque d'être inopérant ou dangereux, l'injection de l'antigène déterminant, à dose trop faible, un choc insuffisant, alors qu'à doses trop fortes, elle provoque l'apparition de phénomènes généraux inquiétants et parfois des réactions locales suivies de nécrose.

« Le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique -- écrivaient ces auteurs -- réside dans la « provocation de phénomènes inflammatoires, dus « à la nocivité que possède l'antigène pour un organisme infecté et devenu intolérant à son égard... « *Guérison, désensibilisation, élévation du taux des « anticorps, sont les trois termes finaux du processus mis en jeu par la protéinothérapie spécifique, « et dont il est possible, expérimentalement, de faire « varier les rapports respectifs dans le temps et d'affirmer, par conséquent, l'indépendance.* »

Or ce conflit provoqué par la vaccinothérapie -- spécifique ou non d'ailleurs -- ne modifie l'évolution

(1) P. TEISSIER, J. REILLY et E. RIVALIER. Le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique. *Ann. Méd.*, XXV, n° 2 et 3 Février et Mars 1929.

des foyers infectieux qu'à la faveur d'une *irritation des éléments sympathiques circumvoisins* : il suffit, pour s'en convaincre, de comparer les effets de l'antigène homologue sur le système neuro-végétatif de l'animal sensibilisé, et les lésions observées au cours des réactions allergiques, des chocs anaphylactique, et peptonique.

Tout le problème thérapeutique consiste dès lors à engendrer une « irritation » légère du système neuro-végétatif, capable de modifier le dynamisme des éléments mésenchymateux — sans toutefois les altérer — en provoquant un afflux des leucocytes et en favorisant la multiplication des fibrocytes.

Si l'irritation est trop forte, elle peut déterminer des effractions vasculaires qui comportent le risque de bactériémies. « Si la réaction focale, accroissant les phénomènes inflammatoires au pourtour du foyer peut en hâter la résorption trop violente, elle est capable d'aboutir à la dislocation brusque, c'est-à-dire à la nécrose ou à la généralisation. D'où le danger de la vaccinothérapie staphylococcique maniée d'une façon intempestive ». Cet exemple, cité par P. TEISSIER, J. REILLY et E. RIVALIER (*loc. cit.* p. 218) trouve maintenant son explication dans une intervention plus ou moins violente du système neuro-végétatif.

Résorption, dislocation, nécrose du foyer, voilà les trois alternatives dépendantes d'un même mécanisme, et entre lesquelles oscille la vaccinothérapie, selon qu'elle est plus ou moins judicieusement instituée.

Un autre problème se trouve également résolu : nous voulons parler de l'action inégalement efficace de la vaccinothérapie sur toutes les manifestations pathologiques des affections auxquelles elle s'adresse. Ainsi, la vaccinothérapie chancreuse entraîne en quelques jours la résorption d'un bubon non suppuré, mais ne modifie pas le chancre. De même, une brucellose, d'évolution régulière, non compliquée, guérit en quelques heures sous l'influence de la vaccinothérapie mélitococcique; par contre, ce traitement échoue si l'infection s'accompagnait de foyers métastatiques pulmonaires ou ostéo-périostés.

De tels faits semblaient inexplicables; mais nous savons maintenant que toute irritation du système neuro-végétatif retentit en premier lieu sur le système ganglionnaire et le tissu réticulé. Dès lors, *en raison de cette réflexion immédiate*, le bubon chancereux cède à l'action de la vaccinothérapie, — les foyers microbiens spléniques de la mélitococcie sont bloqués et la septicémie se trouve interrompue. En effet, les germes responsables de ces infections différentes végètent précisément dans un tissu dont la dépendance avec le système nerveux végétatif est des plus étroites. Le choc produit par la vaccinothérapie modifie l'influx sympathique qui détermine ainsi un blocage puis une résorption des foyers siégeant dans les tissus ganglionnaire ou réticulé.

*
**

Au terme de ce travail, nous ne nous dissimulons

pas le caractère fragmentaire de nos constatations. Bien des points méritent d'être précisés.

Nous poursuivons actuellement, sur le conseil et sous la direction de notre maître J. TINEL, l'étude de la fonction vaso-dilatatrice du nerf splanchnique.

Par quel mécanisme l'irritation du splanchnique par un agent toxi-infectieux ou par un procédé physique détermine-t-elle, en effet, l'apparition d'hémorragies digestives ? C'est là un problème d'une importance considérable. Bornons-nous à rappeler quelques notions, dont certaines sont d'acquisition toute récente¹.

1. L'excitation du nerf splanchnique semble bien mettre en jeu la *fonction vaso-dilatatrice* du grand sympathique, qui a été surtout étudiée par DASTRE et MORAT en 1884. L'étude des fibres vaso-dilatatrices du splanchnique a été plus récemment reprise par KEN-KURÉ (1928) qui a montré qu'à côté des centres parasympathiques, il fallait faire une place à ce qu'il appelle le « parasympathique spinal », dont les fibres efférentes, petites fibres minces, faiblement myélinisées sortiraient de la moelle par les racines rachidiennes postérieures. L'existence de ces fibres était supposée depuis STRICKER qui montra, en 1876, que l'excitation du bout périphérique des racines postérieures déterminait une vaso-dilatation. C'est à ce phénomène que BAYLISS et LANGLEY donnèrent le

(1) Nous exprimons nos remerciements à notre ami G. UNGAR qui a bien voulu nous communiquer le texte encore inédit d'une monographie sur « *les substances histaminiques et la transmission chimique de l'influx nerveux* », qu'il publiera prochainement.

nom de *vaso-dilatation antidromique*. Ainsi, la vaso-dilatation dite antidromique serait produite par l'excitation des fibres étudiées par KEN-KURÉ. D'ailleurs, BAYLISS avait déjà constaté une vaso-dilatation intestinale par excitation des racines postérieures du territoire correspondant.

2. Tout récemment, nos amis UNGAR, CONTIADÈS et GROSSIORD ont montré que l'électrisation faradique du bout périphérique du splanchnique met en liberté des substances histaminiques. L'histamine donnerait naissance, suivant la conception de Th. LEWIS, à un réflexe d'axone vaso-dilatateur, et « l'état de congestion ainsi créé aboutit à l'extravasation et à la formation de foyers de suffusion hémorragique ». (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, p. 328).

3. L'histamine semble en effet jouer un rôle très important dans nombre de processus normaux ou pathologiques. A nous en tenir aux phénomènes d'hypersensibilité, nous rappellerons que la similitude du choc histaminique et du choc anaphylactique avait déjà conduit DALE et LAIDLAW, dès 1910, à soupçonner l'intervention de l'histamine dans le déterminisme du choc. Cette hypothèse a été confirmée par de nombreux auteurs (BIEDL et KRAUS, ARONSON, Th. LEWIS, MANWARING).

Notre maître J. TINEL a récemment établi avec UNGAR et M. R. ZERLING que le déclenchement du choc anaphylactique est suivi d'une stimulation de la sécrétion gastrique due à la libération d'histamine.

D'autre part, les lésions de l'anaphylaxie locale,

étudiées par GERLACH, ressemblent à celles qui sont provoquées par la libération locale de substances histaminiques. Or, WYROPAJEW¹ étudiant chez le cobaye le contrôle nerveux de l'anaphylaxie locale a provoqué le phénomène d'Arthus sur une patte normale et sur une patte dont les nerfs ont été coupés depuis un temps variable : il a constaté que lorsque l'injection déclenchante est pratiquée plus de 15 jours après l'énervation, la réaction n'est plus hémorragique ou nécrotique; elle présente les caractères d'une réaction normergique. Au bout de 30 jours d'énervation, la réaction est anergique. Si donc les phénomènes d'anaphylaxie locale sont déterminés par une libération locale de substances histaminiques, cette libération ne peut avoir lieu en l'absence de certains éléments nerveux; il s'agit sans doute d'éléments nerveux capables de conduire les influx axoniques et leur action s'exerce vraisemblablement par un intermédiaire histaminique (UNGAR).

Peut-être, de même, l'excitation des terminaisons nerveuses intra-vasculaires donne-t-elle naissance, au cours du choc anaphylactique, à une série de réflexes d'axone libérateurs de substances histaminiques.

Certains tests cutanés sont analogues à la triple réaction de LEWIS, et nous avons rappelé précédemment l'hypothèse de A. BOQUET. De même, la réaction de SCHICK serait sous la dépendance de l'innervation locale (J. et M. GAUTRELET).

Nous ne développerons pas davantage cette ques-

(1) WYROPAJEW. *Wirochows Arch.*, 1935, 295, 65.

tion complexe; nous avons tenu à montrer l'intérêt des multiples recherches qui lui sont consacrées.

D'autres points sont encore obscurs. Nous ignorons ainsi par quel mécanisme l'irritation du système neuro-végétatif permet l'élaboration du travail inflammatoire qui limitera l'infection.

De même, nos constatations ne nous permettent pas davantage d'interpréter les manifestations de l'*hypersensibilité tissulaire*, surtout étudiées par notre maître M. le Professeur Agrégé A. SÉZARY, et que nous avons exposées plus haut.

Cependant, les faits que nous avons observés conduisent à une orientation différente des conceptions pathogéniques et surtout des investigations cliniques.

La connaissance des phénomènes d'hypersensibilité, l'étude anatomo-pathologique des processus allergique et anaphylactique, leur retentissement sur le tissu mésenchymateux permettaient de surprendre la genèse de cet effort de l'organisme pour « isoler » et bientôt incorporer les germes qui l'assaillent. De telles notions, accentuant encore l'*étroitesse des liens qui unissent l'inflammation à l'immunité*, rendaient à la défense cellulaire l'importance que la découverte des anticorps lui avait momentanément fait perdre. Or, un système — et c'est la définition même des éléments sympathiques — est là pour assurer les relations d'un organe à l'autre, pour doter aussi l'ensemble du tissu conjonctivo-vasculaire de pro-

priétés réactionnelles communes, vis-à-vis des microbes et de leurs toxines.

Ainsi nos constatations mettent-elles en lumière le rôle essentiel dévolu au *terrain morbide*, aux causes dites adjuvantes, physiques comme morales.

On devra désormais rechercher les perturbations humorales, les déficiences hormonales susceptibles d'altérer le tonus sympathique et de compromettre ainsi la défense cellulaire.

CONCLUSIONS

I. Lorsqu'on envisage dans leur ensemble les diverses réactions d'hypersensibilité, on remarque la constance des *altérations vasculaires* qui, souvent grossièrement apparentes, se retrouvent régulièrement aux examens histologiques; elles sont essentiellement caractérisées par des lésions de nécrose et d'endothéliite.

Dans l'anaphylaxie aiguë du chien et du cobaye, les hémorragies gastro-intestinales dominent le tableau clinique. On retrouve également cette atteinte vasculaire aussi bien dans le phénomène d'ARTHUS que dans toutes les réactions allergiques (phénomène de KOCH, lésions de réinfection tuberculeuse par voie péritonéale, pulmonaire, pleurale, réactions tuberculiniques, et, d'une manière plus générale, dans toutes les réactions dermiques chez les sujets hypersensibles). Enfin, le caractère hémorragique du phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN est bien connu.

Or, la similitude de telles lésions vasculaires avec celles engendrées par l'atteinte — toxique ou mécanique — du sympathique abdominal est remarquable.

D'autre part, de multiples investigations cliniques ont permis, depuis longtemps déjà, d'affirmer l'im-

portance du rôle joué par le système neuro-végétatif dans les manifestations d'ordre anaphylactique chez l'homme.

Nous nous sommes proposé, dès lors, de vérifier ces suggestions.

II. L'injection, au contact du splanchnique d'un cobaye non préparé, d'une dose infime de *sérum hétérogène* — inoffensive par toute autre voie — engendre immédiatement les lésions caractéristiques du choc anaphylactique. Les hémorragies gastro-intestinales, les *tuméfactions ganglionnaires* d'apparition rapide traduisent une véritable intoxication du sympathique abdominal. On est dès lors autorisé à se demander si la sensibilisation réalisée par l'injection dite préparante ne consiste pas en une « imprégnation » lente du système nerveux végétatif.

On peut reproduire la *néphrite anaphylactique* chez le lapin, en injectant une faible dose de sérum hétérogène au contact du plexus péri-rénal d'un animal sensibilisé.

III. Le rôle du système neuro-végétatif dans la reproduction expérimentale des *manifestations allergiques* est mis en évidence par les faits suivants :

A) — Alors que la tuberculine, injectée au contact du splanchnique d'un cobaye sain ne détermine aucun trouble, elle provoque, chez l'animal tuberculeux, des lésions hémorragiques de l'estomac et de l'intestin. Tant du point de vue macroscopique que

du point de vue histologique, ces lésions sont identiques à celles que réalise, chez le cobaye neuf, l'injection périsplanchnique d'une substance toxique.

— L'antigène méthylique, incapable par les voies habituelles de provoquer une réaction d'hypersensibilité chez le cobaye tuberculeux, se montre aussi toxique que la tuberculine lorsqu'on l'injecte au contact du splanchnique.

— L'inoculation de tuberculine au contact du plexus péirénal de cobayes tuberculeux provoque une albuminurie massive, parfois même une hématurie. Chez le lapin tuberculeux, une telle injection détermine des lésions hémorragiques du rein correspondant.

— La *trichophytine* injectée par voie périsplanchnique au cobaye neuf provoque parfois la mort de l'animal qui succombe avec des lésions hémorragiques discrètes, mais les lésions sont bien plus considérables lorsqu'une telle inoculation est faite sur un cobaye porteur d'une trichophytie récente. Le tableau de l'intoxication du sympathique abdominal est alors réalisé.

B) L'injection au contact immédiat du splanchnique d'antigènes *non spécifiques* chez le cobaye en état d'allergie engendre les mêmes lésions hémorragiques que l'antigène homologue. Ainsi, la trichophytine ou la mélitine se comportent chez le cobaye tuberculeux, comme le ferait la tuberculine. Il est donc possible de reproduire très aisément les phénomènes décrits en clinique humaine sous le nom d'*hétéro-allergie*.

C) Alors que la sensibilisation d'un animal neuf vis-à-vis de la tuberculine n'a pu être réalisée jusqu'ici que d'une manière exceptionnelle, il est très facile de parvenir à ce résultat en déposant l'antigène au contact du splanchnique.

La sensibilisation vis-à-vis de la trichophytine s'obtient dans les mêmes conditions.

IV. Comme le laissait prévoir son caractère hémorragique, le *phénomène de Sanarelli-Shwartzman* peut être reproduit au niveau des viscères :

1) par l'injection dans un organe (paroi gastrique, testicule) d'un antigène, suivie de l'inoculation du même antigène au contact des filets sympathiques se rendant à l'organe ainsi préparé;

2) par la faradisation du cordon spermatique, suivie de l'injection de peptone dans le testicule correspondant.

L'intervention du système neuro-végétatif est donc essentielle dans le phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN.

V. Les réactions d'allergie qui, par leur violence même, aboutissent à la nécrose tissulaire sont cependant susceptibles, à un moindre degré, de provoquer une simple exagération de l'activité des cellules réticulaires, et, partant, de jouer un rôle dans les phénomènes de l'immunité.

Un exemple en est fourni par l'étude expérimentale des formes larvées de la dothiénentérie qui, du

point de vue anatomique, se réduisent à une simple *adénoïdite*.

Alors qu'aucun procédé de vaccination locale ou générale ne permet de protéger le lapin contre l'inoculation intra-ganglionnaire de bacilles paratyphiques B très virulents, il suffit, dans la demi-heure qui suit l'inoculation, de faire passer un courant faradique faible pendant un temps très court dans le tronc du splanchnique pour obtenir régulièrement la survie de l'animal. Une telle pratique ne confère d'ailleurs pas au tissu réticulé le pouvoir de détruire rapidement les germes inoculés : des prélèvements en série du suc ganglionnaire montrent que les microbes persistent *in situ* pendant 2 à 3 jours, mais ils ne franchissent pas le relais lymphatique dans lequel ils ont été déposés.

Recherchant le déterminisme de ce phénomène, nous avons pu constater que l'excitation électrique du splanchnique déterminait, dans le ganglion inoculé, une réaction extrêmement précoce du tissu lymphoïde, consistant surtout en une tuméfaction des cellules réticulaires, un afflux de polynucléaires, puis plus tard en une transformation des cellules histiocytaires en fibrocytes, permettant l'isolement, puis l'encapsulation du foyer. On retrouve en somme les caractères essentiels de *l'inflammation hyperergique*. Chez l'animal témoin — qui succombera ultérieurement à la généralisation microbienne — les réactions inflammatoires du ganglion inoculé sont minimales ou nulles.

Parallèlement, l'injection du vaccin — inopérante, nous l'avons dit, par voie sous-cutanée ou intra-veineuse même à de très hautes doses — devient efficace si on la pratique au contact même du nerf splanchnique; la réaction inflammatoire précoce qui succède dès lors à une inoculation microbienne virulente, est identique à celle que nous avons observée après une courte faradisation. Cette constatation démontre l'intervention du système neuro-végétatif dans le mécanisme de l'*immunité spécifique*.

VI. Les réactions d'allergie étant constituées par la répercussion sur le tissu mésenchymateux d'une excitabilité du système nerveux végétatif, aucune opinion ne saurait être formulée *a priori* sur leur caractère favorable ou fâcheux. C'est le degré d'irritation du système végétatif qui règle leur orientation et détermine tantôt la limitation et la stérilisation d'un foyer infectieux, tantôt sa généralisation. C'est donc dans des limites assez étroites que les réactions d'hyperergie parviennent à protéger l'économie de l'infection qui la menace. On est ainsi amené à n'attribuer à nombre d'immunités antibactériennes que la valeur d'un accident, malheureusement trop rare, survenu au cours du développement d'une réaction d'allergie.

VII. On peut admettre que l'état d'anergie résulte d'une inhibition du système nerveux végétatif, et cette conclusion est en conformité avec le résultat de nombreuses constatations cliniques.

VIII. Les constatations précédentes permettent de préciser le *mode d'action de la vaccinothérapie spécifique*. Les phénomènes inflammatoires que ce procédé provoque — grâce à l'état d'allergie qui s'est constitué — ne peuvent modifier l'évolution des foyers infectieux qu'à la faveur d'une irritation des éléments sympathiques circumvoisins. Suivant le degré de cette irritation, la vaccinothérapie est capable de produire des résultats très différents : résorption, dislocation ou nécrose du foyer. Et le problème thérapeutique consiste dès lors à maintenir la « sommation » du système neuro-végétatif dans des limites judicieuses.

Vu, le Président de Thèse,
A. LEMIERRE.

Vu, le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
--------------------	----

PREMIERE PARTIE

<i>Exposé des travaux antérieurs mettant en évidence le rôle du système neuro-végétatif dans les états d'anaphylaxie et d'allergie</i>	16
I. Anaphylaxie	16
II. Phénomène d'Arthus	25
III. Manifestations allergiques	30
IV. Phénomène de Sanarelli-Shwartzman	43

DEUXIEME PARTIE

<i>Les tests expérimentaux établissant l'intervention du système sympathique au cours des états d'anaphylaxie et d'allergie</i>	56
<i>Chapitre I. — Manifestations de l'intoxication du système neuro-végétatif abdominal</i>	56
<i>Chapitre II. — Reproduction expérimentale des manifestations anaphylactiques par injection périsplanchnique de sérum hétérogène</i>	60
<i>Chapitre III. — Le rôle du système neuro-végétatif dans la reproduction expérimentale des manifestations allergiques</i>	72
A. Les effets sur le sympathique abdominal de l'injection d'antigène spécifique chez les animaux en état d'allergie	72
B. Reproduction de l'hétéro-allergie	88

C. Effets sur le système neuro-végétatif des injections renouvelées d'antigènes chez le cobaye normal. Possibilité de sensibiliser l'animal par cette méthode	92
---	----

<i>Chapitre IV.</i> — Le rôle du système neuro-végétatif dans les phénomènes d'hétéro-allergie hémorragique...	97
Les infarctus viscéraux expérimentaux	115

TROISIEME PARTIE

<i>Le rôle du système nerveux végétatif dans les réactions hyperergiques</i>	119
Reproduction expérimentale des formes larvées de l'infection éberthienne	122

QUATRIEME PARTIE

<i>Chapitre I.</i> — Les modalités des réactions allergiques et leur signification au cours des processus infectieux	159
<i>Chapitre II.</i> — Anergie et système neuro-végétatif....	170
<i>Chapitre III.</i> — Applications à la pratique thérapeutique	174
Le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique	174
CONCLUSIONS	183

